FARMACOLOGIA

y sus aplicaciones

en Terapéutica

VICENTE ZAPATA ORTIZ

FARMACOLOGIA
y sus aplicaciones en Terapéutica

FARMACOLOGIA
y sus aplicaciones en Terapéutica

SEGUNDA EDICION

VICENTE ZAPATA ORTIZ

Catedrático Principal Titular de Farmacología
Facultad de Medicina de la
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

LIMA — 1960

CONTENIDO DE LA OBRA

PROLOGO

El notable progreso alcanzado por la Farmacología en los últimos años ha convertido a esta disciplina en una de las más importantes del curriculum *médico. Su constante evolución da lugar a que en períodos relativamente breves aparezcan nuevas familias de drogas, a punto de estimarse que el sesenta por ciento de las que actualmente se producen eran desconocidas ocho años atrás. Este desarrollo acelerado es también responsable de que se modifiquen conceptos fisiológicos y sistemas terapéuticos y resulte difícil, para quienes no cultivan esta ciencia, mantenerse informados de sus adquisiciones más recientes.*

Es precisamente conociendo tal dificultad y en atención a reiterados pedidos de nuestros alumnos que hemos preparado el presente volumen, que sólo constituye una recopilación ampliada y puesta al día de las lecciones que desarrollamos en la Cátedra. Nuestra única aspiración al ofrecerlo a los estudiantes de medicina es que les sirva como guía en el aprendizaje de los conocimientos básicos de esta materia.

Para mejor exposición de los temas que tratamos hemos ordenado los fármacos en grandes capítulos que ilustramos con figuras y gráficas y acompañamos de la bibliografía correspondiente, sin que al prestar especial atención a las drogas de importancia terapéutica descuidemos aquellas que sólo tienen interés farmacológico.

Finalmente queremos dejar constancia de nuestro reconocimiento a la Facultad de Medicina en la persona de su prestigioso Decano, Doctor Alberto Hurtado, quien, en su empeño de mejorar nuestras condiciones docentes, ha auspiciado abiertamente la publicación de este texto. Igualmente nuestro agradecimiento a los Drs. Guillermo Palma, Augusto Campos Iturrizaga y Ramiro Castro de la Mata, a la Q. F. Inés González Huerta, al señor Ricardo Balbín y demás miembros de esta Cátedra que han colaborado en su presentación.

Lima, 15 *de Agosto de* 1958.

VICENTE ZAPATA ORTIZ.

CAPITULO I

PRINCIPIOS GENERALES

Se entiende por *acción farmacológica* toda reacción del organismo viviente producida por una droga.

La Farmacología comprende una serie de grandes capítulos o ramas que vamos a describir en forma suscinta :

1.— FARMACOGNOSIA. Estudia las propiedades físicas y químicas de las drogas naturales. Como éstas en su mayor parte son de origen vegetal, la Farmacognosia se ocupa también de las características de las plantas en que están contenidas.

En la actualidad, el interés del médico por esta rama de la Farmacología es muy limitado, porque las drogas que prescribe están a su alcance ya preparadas, en forma que le aseguran uniformidad, estabilidad, economía y facilidad en su administración.

2.— FARMACODINAMIA. Se ocupa del efecto de las drogas sobre el organismo, su mecanismo de acción, su absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Es una de las ciencias médicas experimentales de más reciente creación y está estrechamente relacionada con disciplinas como la Fisiología, Bioquímica, Microbiología, Patología, etc. Como su nombre lo indica, es una disciplina dinámica, y encierra singular interés para el médico.

3.— FARMACOTERAPIA. Estudia el empleo de las drogas en el tratamiento de las enfermedades. Se basa en la relación existente entre las acciones farmacológicas de la droga y la fisiopatología o microbiología de la enfermedad.

> Desde el punto de vista terapéutico, las drogas pueden ser divididas en dos grupos: a) el de los "agentes farmacodinámicos", es decir que actúan principalmente sobre el organismo del huésped estimulando o deprimiendo funciones fisiológicas o bioquímicas, con lo que modifican el curso de la enfermedad, y b) el de los "agentes quimioterápicos" que actúan sobre los parásitos causantes de la enfermedad y poco o nada sobre el organismo del huésped.

4.— FARMACIA. Estudia los medios y métodos de preparar, componer y dispensar los medicamentos, permitiendo de este modo que adopten la forma conveniente en que el médico ha de administrarlos al organismo enfermo.

5.— TOXICOLOGIA. Como su nombre lo indica, estudia los efectos nocivos o tóxicos de las drogas sobre el organismo, así como los medios de identificarlas y el tratamiento a seguir en los casos de intoxicación.

FACTORES QUE MODIFICAN LOS EFECTOS DE LAS DROGAS

Existe una serie de factores que modifican los efectos de las drogas. Los principales son los siguientes :

DOSIS. Con frecuencia se observa una estrecha relación entre la dosis administrada y el efecto producido. Generalmente la intensidad del efecto es proporcional a la cantidad de droga empleada, es decir que la respuesta crece a medida que aumenta la dosis. Con otras, sin embargo, alcanzado el efecto máximo, éste sigue siendo el mismo aunque la dosis se incremente.

ESTADO DE SALUD. El estado de salud o de enfermedad del individuo influye notablemente sobre el efecto de las drogas. Así, por ejemplo, la administración de digital está indicada en la insuficiencia cardíaca, porque actúa como tónico del miocardio mejorando sus condiciones funcionales, pero este fenómeno no ocurre en el corazón sano sobre el que no produce modificación, salvo que se usen dosis por encima de las terapéuticas y entonces los resultados son de carácter tóxico. La diuresis que producen los compuestos mercuriales es mucho mayor en los enfermos edematosos que en las personas normales, y la respuesta reticulocitaria a la vitamina B12 es mucho mayor en los enfermos con anemia perniciosa que en las personas sanas, sólo para citar algunos ejemplos.

LA ESPECIE ANIMAL Y LA RAZA. Son factores importantes que provocan notables variaciones tanto cuantitativas como cualitativas. Así, la morfina produce depresión en el perro y excitación en el gato, cabra, caballo, etc. De otro lado, la resistencia de los animales a la acción de ciertas drogas varía de especie a especie. Así, el gallo, la rata blanca y el conejo son 404, 377 y 242 veces más resistentes que el hombre, respectivamente, a la acción tóxica de la atropina.

Con respecto a la raza, existen algunas evidencias de su influencia en el efecto de algunas drogas; así, por ejemplo, ciertos antimaláricos como la primaquina son más tóxicos para la raza negra que para la blanca.

EL SEXO es otro factor de importancia. Generalmente el sexo femenino es más sensible que el masculino. En consecuencia, es conveniente dar a la mujer dosis menores que al hombre. Además, hay fármacos cuya acción es diferente no sólo cuantitativa sino cualitativamente según se trate del sexo femenino o masculino, tal es el caso de los estrógenos, de los oxitócicos, etc.

LA EDAD. Los niños y ancianos por lo general son más sensibles a los efectos de las drogas. Por ejemplo, los ancianos y particularmente los niños pueden presentar marcados fenómenos tóxicos con dosis de morfina que en el adulto de edad media sólo producen efectos analgésicos. Estas reacciones tóxicas pueden ocurrir inclusive a igualdad de concentración sanguínea de la droga.

EL PESO CORPORAL. Ante una misma dosis de droga una persona de poco peso presenta reacción más intensa que otra de mayor peso, porque relativamente el que pesa menos recibe mayor dosis. Por esta razón a los niños se les administra ciertas drogas en dosis proporcionales a su peso corporal. Existen varias reglas con este fin, siendo la de Clark, una de las más conocidas :

$$\text{Dosis para el niño} = \text{dosis para el adulto x } \frac{\text{Peso del niño en libras}}{150}$$

El embarazo. Durante la gestación, las mujeres son muy sensibles a los efectos de las drogas, en especial a aquéllas que estimulan la motilidad uterina, pudiendo su administración provocar aborto.

La alimentacion. En general, los medicamentos se absorben con mayor facilidad, y su efecto aparece más rápidamente, en condiciones de ayuno. De otro lado, el régimen alimenticio y el horario de las comidas deben tenerse en cuenta cuando se administren ciertas drogas, porque el tipo de alimentación influye sobre la acción de algunos fármacos. Ejemplo : el cloroformo es hepatotóxico y el grado de toxicidad en parte depende del régimen alimenticio a que ha estado sometido el enfermo; así, en las personas sometidas a una alimentación abundante en grasas, el hígado está más predispuesto a la acción tóxica de este anestésico que en aquellas que han recibido una alimentación rica en carbohidratos, proteínas y vitaminas, y pobre en grasas.

El frío, la altura, el clima, también son factores susceptibles de influir en los efectos que provocan las drogas.

Tolerancia. Otro factor importante que modifica el efecto de las drogas es la tolerancia, o sea la capacidad natural o adquirida de un organismo para soportar dosis por encima de las consideradas normales o comunes. Esta capacidad puede ser natural o adquirida. Por ejemplo, quince miligramos de morfina deprimen el sistema nervioso central de la mayoría de personas, pero si un individuo continúa usando en forma regular esta dosis, llega el momento en que ya no le produce los mismos efectos; éstos son cada vez menores, de tal modo que para provocar efectos de intensidad semejante al que le produjo la primera inyección tiene que incrementar paulatinamente la dosis a 20, 30, 50 y más miligramos. Es decir que el individuo se ha hecho tolerante a la droga y es capaz de soportar dosis que resultarían tóxicas y hasta mortales en una persona normal. Con la administración prolongada de nitritos, tal como ocurre en el tratamiento de la hipertensión arterial, se presenta un fenómeno semejante; el paciente se hace tolerante, siendo preciso el aumento progresivo de la dosis. Hay casos, sin embargo, en que la tolerancia es una capacidad congénita y el individuo es capaz de soportar fuertes dosis desde el primer instante. Este fenómeno ya lo hemos visto al considerar el factor especie animal.

En ciertos casos, el desarrollo de tolerancia a una droga da lugar a la aparición de tolerancia a drogas similares. Este fenómeno llamado de "tolerancia cruzada", se presenta por ejemplo en los alcohólicos crónicos, quienes a la vez son resistentes a los anestésicos generales.

Con algunas drogas se presenta el fenómeno de "taquifilaxis" que podría ser asimilado a una forma de tolerancia de rápida aparición y, a la vez, de breve duración. Tal ocurre por ejemplo con el efecto hipertensor de la efedrina y de los extractos de lóbulo posterior de la hipófisis, pudiéndose observar que la inyección repetida de la misma dosis en el lapso de algunos minutos, produce respuestas hipertensoras cada vez menores hasta que éstas desaparecen. Sin embargo, después de algunas horas el efecto hipertensor se hace presente otra vez. No existe explicación satisfactoria para este fenómeno.

Sensibilizacion, idiosincrasia e hipersensibilidad. La sensibilización, la idiosincrasia y la hipersensibilidad también influyen en el efecto de las drogas.

La sensibilización es un concepto contrario al de tolerancia. Mientras que en esta última condición es necesario incrementar paulatinamente la dosis para obtener los mismos efectos, en la sensibilización aparecen reaccio-

nes cada vez más intensas, de tal modo que para producir los mismos efectos es preciso disminuir poco a poco la dosis. Ejemplo, en el cocaínismo experimental en perros se ha podido observar que la primera vez que se inyecta la cocaína a razón de 5 miligramos por kilo de peso, y por vía endovenosa, la reacción que presenta el animal no es muy intensa, traduciéndose por excitación motriz, principalmente carreras alrededor de la pieza de observación, durante 30 ó 40 minutos. Pero si en los días siguientes se continúa administrando la misma dosis, las reacciones se hacen cada vez mayores, pudiendo presentarse, después de algunas semanas, respuestas de grado máximo, inclusive convulsiones. Además, la duración del efecto se prolonga hasta una y media y dos horas. Para obtener un efecto semejante al que produjo la primera inyección es necesario disminuir progresivamente la dosis.

La idiosincrasia es una respuesta anómala del organismo a la administración de una droga. Es una reacción cualitativa o cuantitativamente diferente de la que presenta la generalidad de los individuos. Ejemplo: dosis hipnóticas de barbitúricos pueden producir excitación en un reducido número de personas.

En la *hipersensibilidad*, la respuesta es también anómala y generalmente aparece después de administrar algunas veces la droga. Por ejemplo, dosis terapéuticas de aspirina producen en un reducido número de personas reacciones de tipo alérgico, con urticaria, edema angioneurótico, etc.; fenómeno semejante ocurre con la penicilina y otras drogas.

VELOCIDAD DE METABOLIZACIÓN Y EXCRECIÓN: EFECTO ACUMULATIVO. El efecto de las drogas depende también de la velocidad con que son metabolizadas y excretadas.

Al administrar la dosis terapéutica de una droga, ésta ejerce su efecto y es metabolizada o eliminada en un período de minutos u horas. Para obtener un efecto prolongado es necesario repetir la dosis a intervalos convenientes con lo que se consigue una concentración constante en el organismo; es decir, se debe administrar la llamada "dosis de mantenimiento". Pero existen medicamentos de "acción acumulativa", o más propiamente llamados de "eliminación retardada", que para ser completamente excretados o metabolizados necesitan de días y aún semanas. Si en este caso se administra una segunda dosis en un lapso menor, ésta se suma a parte de la droga que aun no ha sido eliminada; y así sucesivamente, hasta que alcanza una elevada concentración en el organismo con la posibilidad de que aparezcan fenómenos tóxicos. Cuando se emplea este tipo de drogas, alcanzada cierta dosis total, es preciso suspender el tratamiento y entrar en un período de descanso, para permitir que el organismo elimine lo que ha acumulado. La digitalina nos ofrece un ejemplo de este tipo. Cuando esta droga ingresa al organismo se fija en gran parte en la fibra miocárdica. Alcanzada la dosis total de uno a uno y medio miligramos, es preciso suspender el tratamiento y dejar un período de descanso de algunos días para permitir su completa eliminación. Si la insuficiencia cardíaca no desaparece pese a que se alcanza esta dosis, se debe recurrir a otros cardiotónicos.

COMBINACION DE DROGAS. Cuando se administran dos o más drogas pueden presentarse fenómenos de sinergismo, antagonismo o antidotismo.

SINERGISMO. Es el reforzamiento recíproco de las acciones de dos o más drogas. Este fenómeno es de dos tipos: a) *Sinergismo adicional*, cuyo resulta-

do es la suma de las acciones parciales de las drogas que se administran. Así, en una misma fórmula se pueden administrar varios barbitúricos y el efecto depresor sobre el sistema nervioso central será la suma aritmética de los efectos depresores de los barbitúricos empleados; de tal modo que si se usa por ejemplo una dosis de luminal de efecto depresor como cinco y una dosis de pentobarbital de efecto depresor igual a diez, el efecto de la asociación será como quince. b) *Sinergismo de potenciación.* En el caso del sinergismo potenciatriz el efecto de la asociación es mayor que la suma aritmética de sus efectos parciales. Ejemplo, en los enfermos edematosos la asociación de diuréticos mercuriales y acidificante produce una poliuria superior a la suma de los efectos diureticos parciales de estas drogas. La clorpromazina potencia el efecto neurodepresor de los anestésicos generales, hipnóticos, analgésicos, alcohol, etc.

Generalmente el fenómeno de sinergismo ofrece la ventaja de dar mayor seguridad en el manejo de las drogas, porque mientras que de un lado los efectos útiles se suman o potencian, de otro, se reduce el peligro de su toxicidad porque se emplean dosis menores de cada una.

ANTAGONISMO. Es una condición en la que dos fármacos al actuar al mismo tiempo sobre el organismo contrarrestan mutuamente sus efectos. Este fenómeno implica la acción farmacológica simultánea de ambas drogas, de tal modo que la acción de una reduce o anula los efectos de la otra. Ejemplo : la estricnina estimula el sistema nervioso central y a dosis elevadas puede causar convulsiones; estas convulsiones pueden ser contrarrestadas por drogas de acción depresora sobre el sistema nervioso central, como los barbitúricos. El antagonismo entre barbitúricos y neuroestimulantes representa la base del tratamiento de las intoxicaciones por estricnina y drogas similares. A la inversa, una intoxicación por barbitúricos puede ser contrarrestada por la estricnina.

ANTIDOTISMO. — Mediante este fenómeno se trata de anular la acción de una droga mediante la administración de otra, pero la diferencia estriba en que mientras en el antagonismo media la reacción farmacológica, en el antidotismo no; las drogas dejan de ejercer su efecto porque entre ellas se producen reacciones físicas, químicas o físicoquímicas. Por ejemplo, en el caso de la estricnina, si este alcaloide es tomado por vía oral, dentro de ciertos límites se puede impedir su efecto si se ingiere enseguida una suspensión de caolín, negro de humo, etc. Estos productos, mediante el fenómeno de adsorción, fijan las partículas de estricnina en su superficie impidiendo su absorción.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN. — La intensidad, duración del efecto y en ciertos casos el tipo de respuesta de una droga depende en gran parte de la vía de administración. Así, la adrenalina, insulina y muchos otros fármacos son destruídos por los jugos gastrointestinales, y en consecuencia carecen de acción por vía oral. Con otras drogas el efecto inclusive puede ser cualitativamente diferente, tal como ocurre con el sulfato de magnesia que por vía oral tiene efecto laxativo, en cambio inyectado endovenosamente deprime el sistema nervioso central.

Las principales vías de administración de los medicamentos son las siguientes :

1. *Vía oral.* — Presenta la gran ventaja de la simplicidad de su empleo ya que la administración de drogas por esta vía puede hacerse por el propio enfermo sin ayuda extraña. En cambio, tiene inconvenientes principalmente relacionados con su absorción incompleta ; por ejemplo, en los pacientes con

diarrea o con vómito, parte de la droga es eliminada sin ser absorbida. En otros casos, los medicamentos pueden irritar la mucosa gastrointestinal. Además, hay fármacos que son parcial o totalmente destruídos por los jugos gastrointestinales.

2. *Inyectable.* — La vía inyectable tiene sobre la vía oral las ventajas de que la dosis administrada es generalmente absorbida en su totalidad y en menor tiempo, y de que puede usarse en casos de urgencia así como en pacientes que vomitan o están inconscientes. Tiene el inconveniente de que para evitar infecciones precisa de asepsia en el sitio elegido para la inyección, demanda la intervención de otra persona para que aplique la inyección, de que no todas las drogas pueden ser administradas por esta vía porque algunas producen inflamación local con la probable formación de abscesos o zonas de necrosis, etc.

a) *Por vía subcutánea.* De preferencia se elige el tejido celular subcutáneo de la cara externa del brazo. Presenta la ventaja de que en los casos en que por error se inyecta una substancia tóxica se puede retardar su absorción mediante una ligadura por encima del sitio de inyección.

b) *Vía intramuscular.* La absorción por vía intramuscular es más rápida que por vía subcutánea, debido a su mayor vascularización ; en el músculo se puede inyectar substancias irritantes o de difícil absorción subcutánea. De otro lado, ofrece la ventaja de que en algunos casos es posible prolongar el efecto de las drogas inyectándolas en forma de soluciones o suspensiones de absorción retardada.

c) *Vía intraperitoneal.* La inyección se practica directamente a la cavidad peritoneal. Tiene la ventaja de su absorción rápida. En cambio pueden desarrollarse fenómenos sépticos por el ingreso de gérmenes conjuntamente con el líquido inyectado. En la actualidad, esta vía casi ha sido abandonada y sólo se usa en animales de experimentación.

d) *Vía endovenosa.* Presenta las siguientes ventajas : la aparición del efecto es casi inmediato ; permite la inyección de algunas drogas que por vía subcutánea o intramuscular son irritantes ; el médico tiene la certeza de que la totalidad de la dosis ingresa al torrente circulatorio. Es la vía de elección en muchos casos de urgencia en que se precisa el efecto inmediato de la droga, pero tiene el inconveniente de que no todas las drogas son administrables endovenosamente y de que una vez practicada la inyección no se puede detener la absorción de la droga.

e) *Vía intradural,* llamada también vía intrarraquídea. Es utilizada sobre todo cuando se desea actuar directamente sobre el sistema nervioso central, tal como ocurre en la anestesia raquídea o en la administración de antibióticos. Al igual que las otras vías, su empleo no está exento de accidentes.

3. *Inhalación.* — En este caso la droga debe ser volátil e ingresar por vía respiratoria, de tal modo que llegue a los alvéolos pulmonares y pase a la circulación general. Los anestésicos volátiles y gaseosos se administran por esta vía.

4. *Membranas mucosas.* — Pueden ser utilizadas las membranas mucosas accesibles, tales como las del recto, vagina, uretra, conjuntivas oculares, etc. Para ello basta con poner en contacto con la mucosa la solución que contenga la droga.

5. *Piel.* — Por esta vía es difícil que penetren los medicamentos. Sin embargo, algunas drogas que tienen grasas o aceites como vehículo, pueden ingresar mediante fricciones sobre la epidermis delicada de regiones como las axilas.

ADICCIÓN. — Finalmente, vamos a definir los conceptos de adicción y de zona manejable de los medicamentos, que son términos que emplearemos con frecuencia en los próximos capítulos.

El uso continuado de algunas drogas da lugar a la aparición del fenómeno de adicción que se traduce por la necesidad del paciente de seguir recibiendo la droga, e implica la aparición del síndrome de abstinencia al suspender su administración. Tal fenómeno se presenta, por ejemplo, con la morfina, cocaína, y aún con la anfetamina, alcohol, barbitúricos, ataráxicos, etc. Los síntomas de abstinencia pueden ser : a) *de carácter psicológico*, que se manifiestan por intraquilidad, desasosiego, nerviosidad, etc., y deseo vehemente de obtener la droga por cualquier medio, y b) *de carácter fisiológico*, que son de mayor gravedad, y están representados por estados de excitación y depresión y disturbios neurovegetativos que pueden producir la muerte. Los síntomas de abstinencia pueden ser suprimidos únicamente con la administración de la droga respectiva o de algún sucedáneo estrechamente relacionado.

ZONA MANEJABLE. — Se entiende por zona manejable de una droga a la serie de dosis que se hallan comprendidas entre la "dosis terapéutica máxima" y la "dosis terapéutica mínima".

Un ejemplo aclarará el punto : imaginemos una escala de dosis crecientes (0, 5, 10 y más gr.) de una droga cuya dosis terapéutica mínima es 5 gr. y la terapéutica máxima 15 gr.; es decir que entre 5 y 15 gr. es susceptible de ejercer efectos útiles. Por encima de 15 gr. produce fenómenos tóxicos y por debajo de 5 gr. no provoca efectos terapéuticos.

La zona manejable varía de una droga a otra. Hay drogas como el salicilato de sodio, el benzoato de sodio y otras que presentan una zona manejable amplia, mientras que otras como la digitalina, los venenos analgésicos, etc, tienen una zona manejable extremadamente reducida. En el primer caso, las variaciones son de gramos ; en el segundo, sólo de miligramos o fracciones de miligramo. El manejo de una droga ofrece tanto mayor seguridad cuanto más amplia es su zona manejable.

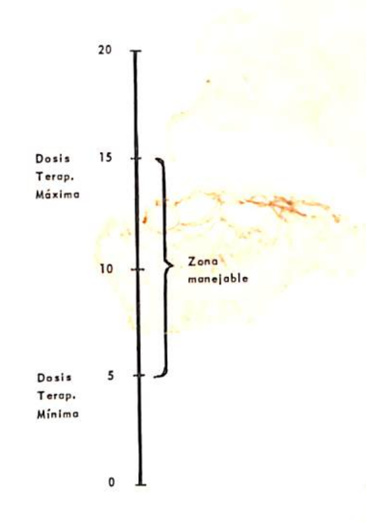


Fig. Nº 1. — Representación gráfica del concepto de zona manejable

REFERENCIAS

BEERMAN, H. Drug eruptions : a survey of recent literature, Am. Journ. Med. Sciences, 218, 446, 1949.

BODANSKY, O. The metabolism of drugs and toxic substances. Ann. Rev. Biochem., 17, 303, 1948.

CARR, E.A. Allergy to drugs, New England Journ. Med., 245, 892, 1951.

DAWSON, W.T. Relation between age and weight and dosage of drugs, Ann. Int. Med., 13, 1594, 1940.

DRAGSTEDT, C.A. Idiosincrasy to drugs, J.A.M.A., 135, 133, 1947

FUHRMAN, F. A. The effect of body temperature on drug action, Physiol. Rev.,26, 247, 1946.

GOLDSTEIN, H. The interaction of drugs and proteins, Pharmacol. Rev., 1, 102, 1949.

GUTIERREZ-NORIEGA C. y V. ZAPATA ORTIZ. Estudios sobre la coca y la cocaína en el Perú, Ministerio de Salud Pública, Lima, 1947.

LEAKE, C. D. Current Pharmacology, J.A.M.A, 138, 730, 1948.

LOWELL, F.C. The newer concept of allergy to drugs and bacteria, J.A.M.A., 136, 665, 1948.

PETERKIN, G.A.G. Uncommon drug rashes, Edimburgh Med. Journ., 58, 41, 1951.

SEEVERS, M.H. and L.A. WOODS. The phenomena of tolerance, Am. Journ. Med., 14, 546, 1953.

WELCH, A.D. Interferance with biological processes through the use of analogs of essential metabolites", Physiol. Rev., 25, 687, 1945.

CAPITULO II

ANESTESIA GENERAL

Anestesia general es un proceso que se caracteriza principalmente por pérdida de la sensibilidad, de la motilidad y de la conciencia, producido por drogas llamadas anestésicos generales.

CLASIFICACION

Los anestésicos generales se diferencian según su composición química, propiedades físicas, vías de administración, etc. De acuerdo con este último criterio se les puede dividir en: a) *anestésicos que se administran por inhalación*, entre los que hay líquidos volátiles como el éter sulfúrico, cloroformo, cloruro de etilo, etc., y gases como el óxido nitroso, ciclopropano, etileno, acetileno, etc.; b) *anestésicos que se administran por vía endovenosa*, como el pentotal, evipan, kemital y otros barbitúricos de acción ultrarrápida, y c) *anestésicos que se administran por la mucosa rectal*, como el tribromoetanol que se aplica en forma de enemas.

Esta clasificación no es absoluta, porque hay anestésicos que se pueden aplicar por más de una vía. El éter, por ejemplo, puede ser administrado por las tres vías indicadas, aunque generalmente sólo se emplea la vía respiratoria.

FASES DE LA ANESTESIA

Los anestésicos generales actúan sobre todo el organismo. En lo que se refiere al sistema nervioso central, éste es deprimido en forma progresiva y descendente, de tal modo que primero se compromete la corteza, a continuación los núcleos subcorticales y el cerebelo, enseguida la médula espinal, y si la profundidad de la anestesia llega a un grado extremo, son afectados los centros bulbares. Es decir, que el orden en que son afectados los diferentes segmentos del neuroeje obedece a principios filogenéticos más que a anatómicos, ya que en el bulbo, que es el último en paralizarse, radican centros que regulan la circulación, respiración y otras funciones vitales; es decir que las zonas del sistema nervioso a cargo de funciones más altamente desarrolladas se deprimen primero, y aquéllas como el bulbo que comandan funciones más primitivas, desde el punto de vista filogenético, se deprimen después.

Entre el estado de vigilia y el de anestesia general se suceden una serie de modificaciones en las funciones del sistema nervioso central y vegetativo, que se llaman *fases de la anestesia general*. Estas etapas o fases varían notablemente en su carácter y duración según la naturaleza del anestésico. Hay anestésicos como el éter con los que casi siempre es posible observar estas

SIGNOS FISICOS	PERIODO DE ANALGESIA	PERIODO DE EXCITACION	PERIODO QUIRURGICO				PERIODO DE PARALISIS BULBAR
			Primer Plano	Segundo Plano	Tercer Plano	Cuarto Plano	
Respiración	Rítmica. Toraco-abdominal. Amplitud y frecuencia regulares	Completamente irregular	Amplia, rítmica, toraco-abdominal	Normal	Rítmica, amplitud mediana a predominio abdominal	Superficial y abdominal	———
Frecuencia del Pulso	+ +	+ + + (lleno)	+ ±	+ ±	+ + +	+ + + + (débil)	———
Presión Arterial	+ +	+ + +	+ ±	+ +	+	+ ?	———
Tono Muscular	+ +	+ + + +	+ ±	+	+ ?	?	———
Diámetro Pupilar	+ +	+ + +	+ +	+ + +	+ +	+ + +	+ + + +
Actividad de los Globos Oculares	Voluntaria	+ + + +	+ + +	———	———	———	———
Reflejos Corneales	+	+	+	±	———	———	———
Reflejos Conjuntivales	+	+	———	———	———	———	———
Reflejo faríngeo	+	+	+	———	———	———	———

Fig. 2. — PERIODOS DE LA ANESTESIA GENERAL. Representación esquemática de las modificaciones que sufren los signos físicos más importantes en los diferentes períodos y planos de la anestesia general (sin medicación preanestésica).

transiciones; pero con otros, de acción ultrarrápida como el ciclopropano, el etileno y en general los gaseosos, casi pasan inadvertidas las dos primeras fases de la anestesia.

a) *Primer período o de analgesia.* Comienza con la administración del anestésico. En este período, así como en el siguiente, aumenta rápidamente la concentración de anestésicos en la sangre y tejidos, y se caracteriza por una marcada disminución de la sensibilidad, embotamiento de la conciencia y ligera excitación intelectual y afectiva. Termina cuando el paciente pierde completamente la conciencia.

Al principio, el enfermo experimenta sensación de calor y, si la anestesia es por inhalación, se siente sofocado. No son raras las alucinaciones visuales y auditivas, y al final de este período, la sensibilidad al dolor y al tacto están muy deprimidas. La respiración se mantiene regular y de tipo tóraco-abdominal; las pupilas están medianamente dilatadas y los reflejos en general, conservados. El tono muscular está algo aumentado, el pulso discretamente acelerado y la presión arterial ligeramente elevada. Las modificaciones del pulso, así como las de la presión arterial, son debidas al estado de excitación del enfermo más que a la acción del anestésico. Con el cloroformo, la presión arterial desciende desde el principio.

En el período de analgesia es posible realizar intervenciones de pequeña cirugía, como el debridamiento de femones y abscesos, extracciones dentarias, etc. Este período también ha sido aprovechado en obstetricia para aliviar los dolores del parto; pero, como veremos oportunamente, ahora se disponen de métodos más efectivos y seguros.

b) *Segundo período o de excitación.* Como su nombre lo indica, se caracteriza por excitación psicomotriz, cuyo grado varía con algunas condiciones individuales; así, por ejemplo, en los niños puede faltar, en cambio es muy pronunciada en los alcohólicos e hipertiroideos.

En muchos casos resulta difícil determinar el inicio de este período e inclusive, si el anestésico que se usa es gaseoso y el enfermo ha sido preparado con la medicación preoperatoria, puede resultar muy atenuado y aun pasar desapercibido.

El período de excitación empieza con la pérdida de la conciencia y se extiende hasta el principio de la anestesia útil o quirúrgica. Debido a que el anestésico paraliza los centros motores elevados, con lo que quedan momentáneamente en libertad los mecanismos reflejos inferiores, el tono muscular aumenta, así como la actividad motora involuntaria. A veces el enfermo grita o habla incoherentemente.

Hay momentos en que el paciente respira acelerada y superficialmente, y otros, en que las respiraciones son lentas y profundas. Igualmente, alternan instantes en que los movimientos respiratorios son predominantemente torácicos, con otros, en que son abdominales. Por último, son frecuentes los períodos de apnea seguidos de respiraciones amplias y frecuentes, durante las cuales una elevada proporción de anestésico pasa en forma súbita a la sangre, lo que representa un serio peligro para el enfermo por los accidentes cardiorrespiratorios.

Otras variaciones que se presentan en el curso de este período y que el anestesista debe tener en cuenta, son la pronunciada dilatación pupilar y exagerada motilidad del globo ocular.

Los reflejos siguen presentes, el pulso se acelera algo más y la presión arterial se eleva un tanto.

En este período está contraindicada cualquier intervención quirúrgica y el anestesista debe procurar pasar lo más rápidamente al período siguiente. Las maniobras operatorias prematuras pueden despertar dolor, dando lugar a descargas de adrenalina con el consiguiente peligro de fibrilación del corazón. La dilatación pupilar en este período es de origen reflejo, a diferencia de la que se presenta en el cuarto período que es de origen paralítico. Durante el período de excitación el pulso está acelerado, pero es lleno, en contraste con el de los planos profundos en que también es frecuente pero filiforme.

A la suma de los períodos de analgesia y de excitación se le llama "*período de inducción*".

c) *Tercer período o quirúrgico.* Es el período verdaderamente útil de la anestesia y en el cual se practica la mayoría de las intervenciones quirúrgicas. Se caracteriza por la vuelta a la normalidad de las funciones respiratorias y cardiovasculares y porque el tono muscular disminuye notablemente y aun llega a desaparecer. Este período se divide en cuatro planos y los signos físicos que venimos considerando varían según el plano de que se trate, así : la respiración en el primero es rítmica, de frecuencia y amplitud más o menos normales y de tipo tóraco-abdominal; en el segundo plano se normaliza del todo, en el tercero es poco amplia y a predominio abdominal, y en el cuarto se hace casi imperceptible.

La pupila recobra su diámetro normal en el primer plano y disminuye notablemente al final del segundo. A partir de este momento y a medida que la anestesia avanza en profundidad, el diámetro pupilar se hace cada vez mayor hasta alcanzar su máximo en el cuarto plano. Esto quiere decir que la midriasis se presenta tanto en los planos superficiales como en los profundos, lo que puede inducir a error al anestesista, quien ante una pupila dilatada en los planos profundos debe suspender momentáneamente la administración del anestésico para permitir que el paciente regrese a un plano conveniente del período quirúrgico; pero inversamente, cuando la midriasis es de los planos superficiales debe administrar más anestésico para profundizar la anestesia. Como puede comprenderse, un error puede significar un serio accidente en el primer caso y el despertar del enfermo en el segundo.

Para hacer un diagnóstico seguro de la profundidad de la anestesia, se deben considerar además otros signos físicos como la respiración, el pulso, la presión arterial, y la motilidad del globo ocular, la que está conservada y hasta exagerada en los planos superficiales, mientras que en los profundos se pierde por completo encontrándose los ojos fijos y convergentes.

En lo que respecta a los reflejos, algunos como el conjuntival y a veces los cutáneos, desaparecen en el primer plano. En el segundo desaparece también el faríngeo, y los restantes en el tercero. Hay casos en que al finalizar el segundo plano desaparecen todos los reflejos.

El pulso, que está acelerado en el período de inducción se normaliza en el primer plano del período quirúrgico, sigue normal en el segundo y a partir del tercero se acelera, debilitándose cada vez más hasta desaparecer en el cuarto.

Como se puede observar, el pulso se acelera tanto en el período de inducción como en los planos profundos; pero, mientras que en los primeros es lleno

y fácilmente perceptible, en los planos profundos es débil, fácilmente depresible y hasta filiforme.

La presión arterial, que regresa a sus niveles normales en los dos primeros planos de la fase quirúrgica, empieza a disminuir en el tercer plano hasta llegar al nivel del shock en la cuarta fase.

d) *Cuarto período o de parálisis bulbar.* Se caracteriza por parálisis de los movimientos respiratorios y colapso vasomotor. Si el enfermo en tales condiciones no es atendido con la urgencia y eficacia que el caso requiere, termina por morir. Es preciso suspender la anestesia y administrarle oxígeno, analépticos cardiorrespiratorios y respiración artificial. En esta fase el enfermo está cianótico, con los esfínteres relajados, y las pupilas sumamente dilatadas y paralíticas.

Con casi todos los anestésicos, los movimientos respiratorios cesan antes que los del corazón. Esto es una ventaja porque al aplicar la respiración artificial, la circulación que aunque muy deprimida aun continúa activa, permite la eliminación del anestésico por los pulmones con lo que disminuye su concentración en el bulbo, pudiendo el centro respiratorio recuperar su función. Con gran facilidad se pasa del cuarto plano del período quirúrgico al de parálisis bulbar, por lo que es recomendable practicar las intervenciones quirúrgicas dentro de los tres primeros planos de la fase quirúrgica. El anestesista hará fluctuar la profundidad de la anestesia de acuerdo con las exigencias operatorias de cada instante.

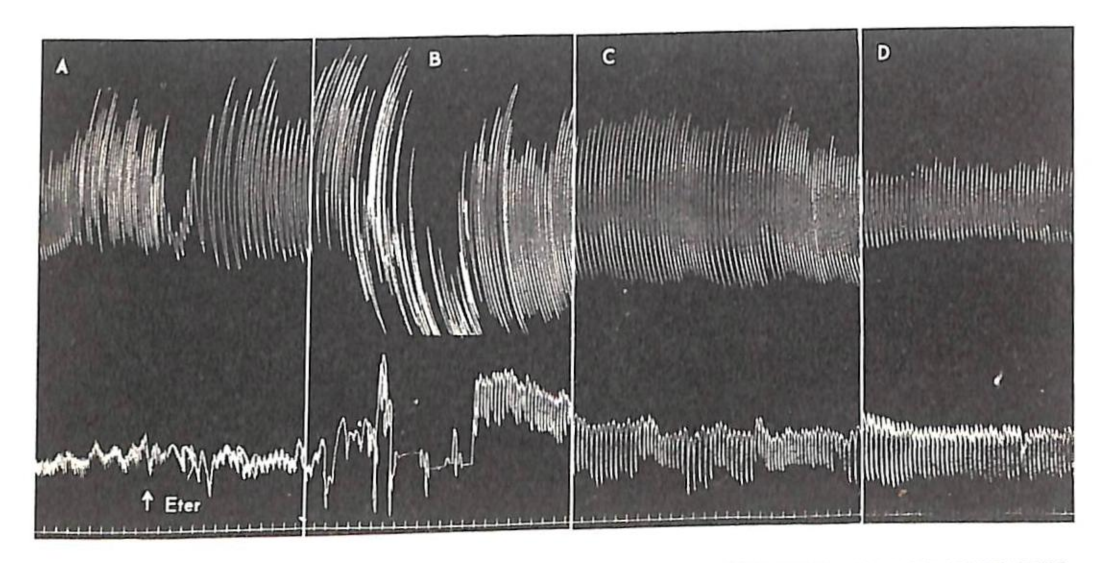


Fig. 3. — VARIACIONES DE LA RESPIRACION Y PRESION ARTERIAL EN LOS DISTINTOS PERIODOS DE LA ANESTESIA GENERAL. Perro de 12 Kg. anestesiado con éter. El trazado superior corresponde a la respiración, el del centro a la presión arterial y el de abajo, al tiempo (entre cada señal median 6 segundos). El perro estaba completamente despierto y en el punto indicado por la flecha (segmento A) se empezó la administración del éter, entrando poco después en el período de analgesia. En el segmento B (período de excitación) se observan claramente las irregularidades de la respiración y presión arterial. Los segmentos C y D corresponden al primer y segundo planos del período quirúrgico, respectivamente. Puede verse cómo la respiración y la presión arterial retornan a la normalidad.

PERIODO DE RECUPERACION

Es el conjunto de fenómenos que se desarrollan a partir de la suspensión de la anestesia y que conducen al despertar y a la restauración de las diferentes funciones. Durante la recuperación es frecuente que se repitan en orden regresivo y en forma atenuada los fenómenos que caracterizan las distintas fases de la anestesia general.

La duración de la recuperación depende principalmente del anestésico empleado. Es muy corta con los anestésicos gaseosos y relativamente larga con el éter, barbitúricos y tribromoetanol.

En el período de recuperación aparecen movimientos de deglución, pudiendo sobrevenir vómitos. A menudo el regreso al estado conciente es seguido de sueño que puede durar algunas horas.

FARMACODINAMIA DE LOS ANESTESICOS GENERALES

Sistema nervioso central. — Los anestésicos deprimen progresivamente el sistema nervioso central empezando con las funciones cerebrales más elevadas. La médula espinal es afectada antes que los centros bulbares, que son los últimos en paralizarse. En la fase quirúrgica los reflejos espinales son deprimidos y paralizados, pero a veces son inicialmente estimulados por el éter.

La sensibilidad es afectada antes que la motilidad. En el período de analgesia, por ejemplo, la sensibilidad está deprimida pero la motricidad se conserva. Por algún tiempo después que la sensibilidad se ha perdido, la estimulación de zonas motoras del cerebro determina movimientos.

La anestesia no se produce con igual rapidez en todo el organismo. La sensibilidad desaparece primero en las extremidades y en la espalda, a continuación en el recto y los genitales y, en último término, en los territorios inervados por el trigémino.

Aparato respiratorio. — Como hemos visto, los anestésicos producen notables alteraciones del ritmo y frecuencia respiratorios durante el período de inducción; pero la respiración puede ser afectada cualquiera que sea la profundidad de la anestesia, siendo la parálisis uno de los accidentes de mayor importancia. La parálisis puede ser de origen reflejo o por acción directa del anestésico sobre el cerebro.

a) *Parálisis respiratoria de origen reflejo.* En los primeros momentos de la anestesia, la respiración puede deprimirse y aún paralizarse brevemente como consecuencia de reflejos despertados por la acción irritante del anestésico sobre las terminaciones nerviosas del vago en los pulmones y las del V par en la nariz y garganta. Esta apnea es pasajera y puede ser ocasionada con cualquier substancia irritante.

A partir de los primeros planos del período quirúrgico no se presentan disturbios de origen reflejo porque está abolida la sensibilidad de las terminaciones nerviosas arriba indicadas.

b) *Por acción directa sobre el cerebro.* En segundo lugar, los anestésicos paralizan la respiración por su acción directa sobre el cerebro. Por ejemplo, *en el período de excitación*, después de un momento de apnea sobrevienen respiraciones amplias y frecuentes que pueden dar lugar al pasaje brusco de anestésico a la circulación pulmonar, cavidades izquierdas del corazón y de ahí,

al cerebro, con la parálisis respiratoria consiguiente; pero como el corazón sigue funcionando, circula por el cerebro sangre del resto del organismo, que está menos concentrada de anestésico, con lo que se restablece la respiración. *En los planos profundos* puede presentarse este fenómeno pero es mucho más grave, debido a que el anestésico se encuentra altamente concentrado en la sangre tanto de la circulación cerebral como de la general, siendo preciso en este caso suspender la anestesia y atender al enfermo con oxígenoterapia y respiración artificial.

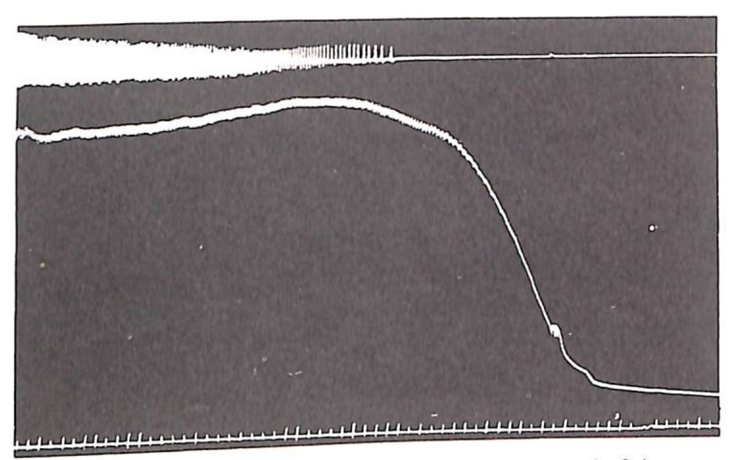


Fig. 4. — INTOXICACION ANESTESICA. Perro de 9 kgs. anestesiado con éter. Obsérvese cómo las funciones circulatorias persisten por algunos instantes después de la parálisis respiratoria.

APARATO CARDIOVASCULAR. — La acción de los anestésicos generales sobre el aparato cardiovascular es muy variable y depende tanto del tipo de anestésico usado como de condiciones inherentes a la persona que se anestesia.

Corazón. Los anestésicos deprimen la fibra miocárdica. Las aurículas son más fácilmente afectadas que los ventrículos. La depresión miocárdica se manifiesta principalmente por disminución de la energía contráctil y taquicardia compensadora. Si la intoxicación progresa, el corazón se paraliza con sus cavidades dilatadas. El grado de toxicidad varía según el anestésico que se considere. Así, el cloroformo es 25 a 30 veces más tóxico que el éter.

Pulso. Sufre modificaciones que en el período de inducción dependen principalmente del estado de excitación del paciente, mientras que en los planos profundos son debidas a depresión de los centros vasomotores.

Presión arterial. Las modificaciones de la presión arterial son parecidas a las del pulso. Con el cloroformo desciende desde el principio, en cambio con el éter se eleva algo en los primeros períodos, pero a partir del segundo plano del período quirúrgico, desciende cada vez más hasta llegar a niveles del shock en el cuarto período. Por lo general el corazón sigue latiendo algunos instantes después de la parálisis respiratoria y caída de la presión arterial.

Vasos sanguíneos. Los anestésicos producen vasodilatación periférica que es fácil advertir por el color rosado de la piel. La vasodilitación se debe principalmente al efecto del anestésico sobre los centros vasomotores y en parte a su acción directa sobre los vasos.

Un accidente cardiovascular serio que se puede presentar en el curso de la anestesia es el llamado "síncope blanco". Puede ocurrir en el período de inducción, cuando por la irregularidad respiratoria el anestésico pasa en forma masiva a las cavidades del corazón, dando lugar a la fibrilación ventricular. En otros casos puede deberse a que el cirujano inicia las maniobras operatorias prematuramente, es decir, antes de alcanzar la anestesia completa, lo que da lugar a descarga de adrenalina por las suprarrenales, que favorece la fibrilación ventricular. Durante este accidente, la presión arterial cae a los límites del shock y los tegumentos palidecen por anemia. Es debido a la pronunciada palidez que este accidente toma el nombre de "síncope blanco".

Aparato gastrointestinal. — El éter y otros anestésicos que se administran por inhalación son irritantes de la mucosa gastrointestinal provocando náuseas y vómitos, aunque éstos son preferentemente de origen central.

Durante la anestesia se relajan las fibras lisas gastrointestinales, con disminución y aun abolición del peristaltismo. Este efecto a veces persiste terminada la intervención quirúrgica, pudiendo transformarse en una complicación.

Casi todos los anestésicos, en particular los halogenados, son hepatotóxicos. Es ésta una de las razones por las que ya no se usa el cloroformo en cirugía general.

Tono muscular. — El tono muscular se intensifica en el período de excitación, pero al empezar la fase quirúrgica disminuye hasta desaparecer por completo entre el tercer y cuarto plano de esta fase. No todos los anestésicos actúan con igual intensidad sobre el tono muscular. El éter es un buen relajador, en cambio los barbitúricos, el ciclopropano y otros, son menos potentes.

Sangre. — La mayoría de los anestésicos tiene ligero efecto hemolítico y produce leucocitosis, hiperglicemia, moderado acúmulo de gas carbónico, tendencia a la acidosis y modificaciones en los electrolitos.

Otras acciones. — La anestesia ligera tiene poco efecto sobre la *motilidad uterina*, por lo que se le usa para aliviar los dolores del parto, pero debe tenerse presente que mediante la circulación placentaria pasa al niño parte del anestésico administrado a la madre, lo que puede acarrearle al nacer, accidentes de tipo respiratorio. La *temperatura*, disminuye debido a la relajación muscular y a la mayor irradiación de calor por vasodilatación periférica. Las secreciones también son modificadas. Así, disminuye la secreción de bilis y de orina, y con algunos anestésicos irritantes como el éter, aumenta el mucus bronquial.

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANESTESICOS

No existe una explicación exacta sobre el mecanismo de acción de los anestésicos generales. Se han postulado una serie de teorías entre las que destaca la de Overton y Meyer (la más antigua), que se basa en la diferencia de solubilidad de los anestésicos en el agua y en los lípidos. Según esta teoría, cuanto mayor sea la diferencia en favor de los lípidos tanto mayor será el poder del anestésico, puesto que las células nerviosas son ricas en substancias lipoideas. Existen otras teorías como la de la permeabilidad celular, de la tensión superficial, la teoría coloidal de Claudio Bernard que considera a la anestesia como resultado de depresión de las oxidaciones, o aquella que la interpreta como dependiente de disminución de la utilización de energía, etc. Ninguna de ellas es enteramente satisfactoria. Ahora se concede mayor importan-

cia a la acción de los anestésicos sobre el metabolismo celular que a los cambios físico-químicos que producen. Se supone que interfieren en forma reversible las reacciones químicas mediante las cuales la célula produce la energía necesaria para su normal funcionamiento. Los detalles de estos mecanismos son aún desconocidos.

ABSORCION Y ELIMINACION DE LOS ANESTESICOS. — FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA ABSORCION DE LOS ANESTESICOS POR INHALACION

La vía de administración de los anestésicos depende de la naturaleza de los mismos. Los volátiles y gaseosos se administran por inhalación; los barbitúricos endovenosamente, y el tribromoetanol por vía rectal. Hay algunos anestésicos como el éter que pueden ser administrados por las tres vías y hasta oralmente; pero con fines quirúrgicos sólo se le administra por inhalación.

Con respecto a la eliminación, los anestésicos volátiles y gaseosos se excretan casi íntegramente por los pulmones. Los otros son destruídos o metabolizados por el organismo y eliminados por la orina y heces.

La absorción de los anestésicos por inhalación es influenciada por los siguientes factores: a) *la concentración del anestésico en el aire alveolar*, de tal modo que a mayor concentración mayor absorción y mayor rapidez en la acción, b) *la amplitud y frecuencia respiratoria*, puesto que mediante la respiración pasa el anestésico de la mascarilla a los pulmones, pasaje que es favorecido por las respiraciones amplias y frecuentes, c) *la permeabilidad de la membrana alveolar*, porque a través de ella pasa el anestésico del alvéolo a la sangre. (En los procesos patológicos en que la permeabilidad de esta membrana está disminuída, la facilidad de absorción disminuye); d) *la demanda de oxígeno por el organismo*, así en los casos de elevado consumo de oxígeno, como ocurre en los hipertiroideos y en los pacientes febriles, no es posible administrar mezclas de alta concentración de anestésico, lo cual se traduce en dificultad para anestesiar a estas personas; e) *el flujo de sangre a los pulmones, la velocidad circulatoria, la solubilidad del anestésico en la sangre* y *la concentración de hematíes en la sangre circulante* son factores que facilitan el transporte de los anestésicos hasta los centros nerviosos.

ACCIDENTES MAS COMUNES EN EL CURSO DE LA ANESTESIA GENERAL

Aparte de las fallas respiratorias y circulatorias ya anotadas, en el curso de la anestesia general pueden presentarse otros accidentes de mayor o menor gravedad. Entre éstos se destacan los siguientes: a) *la fibrilación del corazón*, que es de extrema gravedad cuando comprende a los ventrículos. Se presenta con cierta frecuencia en la anestesia con ciclopropano debido a su acción irritante sobre los centros del automatismo cardíaco. La fibrilación puede obedecer a otras causas y presentarse con otros anestésicos. Drogas como la adrenalina, por ejemplo, están contraindicadas cuando se usa ciclopropano, etc., por su tendencia a producir fibrilación. b) Otro accidente es la pronunciada *hipotensión arterial* con la consiguiente anoxia tisular y que en algunos casos depende de la acción tóxica del anestésico sobre los centros vasomotores y en otros, de hemorragia y shock. c) *Espasmo faríngeo*, que aparece con más frecuencia al final del primer período. En estos casos, generalmente fracasan los esfuerzos por restaurar la permeabilidad de las vías respiratorias, así como la administración forzada de oxígeno, no quedando otro recurso que suspender

temporalmente la anestesia y esperar que baje la concentración de O_2 sanguíneo y se eleve suficientemente la de CO_2, con lo que se estimula la respiración y se rompe el espasmo. d) *El espasmo laríngeo,* que es la adducción refleja de las cuerdas vocales debido a la acción irritante del anestésico. o a estímulos dolorosos que pueden partir de cualquier región del organismo, pero que es aún más frecuente cuando se practican tracciones de las vísceras antes de haber

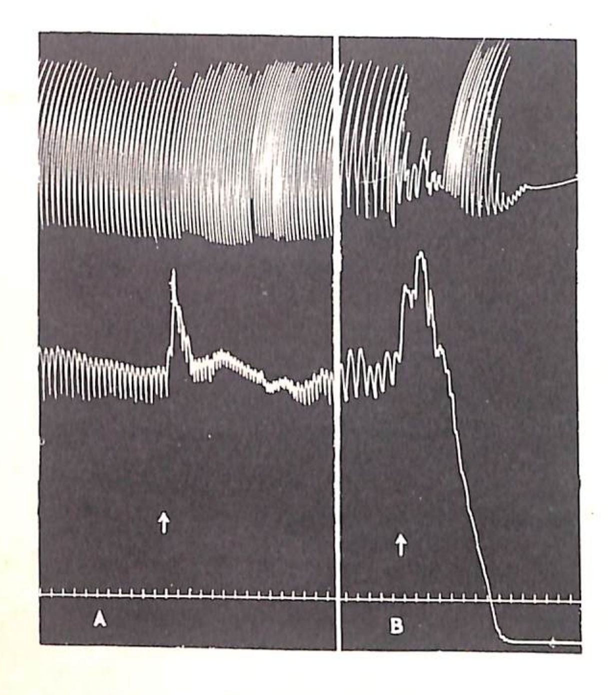


Fig. 5. — ACCION DE LA ADRENALINA DURANTE LA ANESTESIA POR ETER Y POR CLOROFORMO. Perro de 13 kg. de peso. En el segmento A de la figura, el animal se encuentra bajo anestesia general por éter. La inyección de adrenalina (0.05 mg.) en el punto indicado por la flecha produce la hipertensión característica de esta droga. El segmento B corresponde al mismo perro bajo anestesia clorofórmica. La misma dosis de adrenalina produce hipertensión seguida de filibración del corazón, caída brusca de la presión arterial y muerte del animal. (Shock adrenalino-clorofórmico).

alcanzado un plano profundo de la anestesia. e) *La asfixia cerebral,* que se presenta en los casos en que la circulación del cerebro por alguna causa se detiene por más de 8 ó 10 minutos, lo cual si no produce el deceso inmediato del paciente, por lo menos origina la muerte de cierto número de neuronas con sus secuelas inevitables y definitivas. f) Debido a la relajación muscular que producen los anestésicos, particularmente cuando se asocia el curare, *puede caer la base de la lengua sobre la faringe o parte posterior del paladar* impidiendo la respiración. Para evitar este inconveniente es recomendable tirar hacia adelante el maxilar inferior mientras dura la intervención. g) *El vómito,* que si pasa a las vías respiratorias puede producir fenómenos asfícticos. h) Por último, algunos anestésicos como el éter son *irritantes del árbol bronquial* e incrementan la secreción de mucus, el cual puede formar a manera de tapones que obstruyen y dejan sin respiración el sector pulmonar correspondiente; como consecuencia pueden producirse atelectasias, bronconeumonías, etc.

Aquí podemos agregar las *paresias intestinales y vesicales,* aunque los inconvenientes derivados de estos fenómenos se observan principalmente en el post-operatorio. Durante la anestesia general los movimientos gastrointestinales y vesicales disminuyen notablemente y aún se paralizan. Por lo general recuperan su normalidad pasados los efectos del anestésico, pero en algunos casos la paresia se hace persistente dando lugar a los llamados *íleos paralíticos,* con

las consiguientes molestias de retención de orina y gases intestinales. En estos casos es preciso aplicar calor local y estimulantes de la fibra muscular lisa, como neostigmina o pituitrina.

ANESTESIA BASAL

Es una anestesia de inducción o inicial en la que se usa el tribromoetanol o algún barbitúrico de acción ultrarrápida y con la que se alcanza el primer plano del período quirúrgico. Este tipo de anestesia se completa con éter, ciclopropano u otro anestésico general. Se utiliza este método para abreviar el período de inducción o cuando por alguna razón se quiere disminuir el consumo del anestésico de fondo, o sea el que recibe el paciente durante la intervención quirúrgica.

PREPARACION PREANESTESICA DEL ENFERMO

Siempre que la intervención quirúrgica no sea de urgencia inmediata, debe prepararse adecuadamente al enfermo para que soporte mejor la anestesia y el trauma operatorio. Debe particarse un examen clínico general que descarte contraindicaciones como diabetes, uremia, serios trastornos cardíacos, infecciones respiratorias agudas, etc. y en todo caso, proceder a su tratamiento. Debe procurarse un nivel normal de hematíes y hemoglobina en la sangre circulante, y un tiempo de coagulación y sangría también normales. De lo contrario, debe recurrirse al empleo de transfusiones y hemostáticos, respectivamente. También es conveniente que el enfermo guarde reposo desde días antes de la operación y que esté sometido a una alimentación nutritiva e hipotóxica. Debe procurarse la diaria evacuación intestinal y casi siempre está justificado el empleo de enemas en particular la víspera de la intervención.

MEDICACION PREANESTESICA

Poco antes de la operación, y además de las medidas que acabamos de considerar, es costumbre dar al paciente algunas drogas que *disminuyen la excitabilidad nerviosa, reducen la duración e intensidad del período de inducción, disminuyen el consumo de anestésicos y hacen más seguro el proceso de la anestesia*. Tales drogas actúan como *sinergistas de los anestésicos generales*.

Entre ellas tienen especial importancia los *barbitúricos* como el seconal y el nembutal que casi indistintamente son administrados por vía oral a la dosis de 0.10 gr. la noche anterior a la intervención, con el objeto de facilitar el sueño del paciente. En la mañana siguiente, una y media o dos horas antes de la intervención se da una nueva dosis de barbitúrico con lo que el paciente entra nuevamente en sueño o por lo menos en un estado de sedación y embotamiento del sensorio. La dosis en esta segunda oportunidad varía entre 50 y 200 miligramos según las condiciones generales del paciente.

Sesenta o noventa minutos antes de la intervención quirúrgica se recomienda inyectar al paciente 10 a 15 miligramos de *morfina*, con lo que se intensifica el estado de sedación y se aprovecha el efecto analgésico de esta droga. La morfina, sin embargo, tiene el inconveniente de deprimir la respiración y producir miosis que impide apreciar claramente las variaciones del diámetro pupilar durante la anestesia. Para obviar un tanto estas dificultades se recomienda asociar a la morfina 0.25 a 0.50 miligramos de *atropina*, droga que a estas dosis tiene ligero efecto estimulante de la respiración, produce midriasis y disminuye las secreciones salivar y bronquial. A dosis mayores pue-

de estimular la corteza cerebral. Con alguna frecuencia en lugar de atropina se usa *escopolamina*, droga que tiene muchas de las ventajas de la atropina, y que además deprime el sistema nervioso central. Se le usa a la dosis de 0.3 a 0.6 mgr. en combinación con la morfina; sin embargo, algunos pacientes son idiosincrásicos a la escopolamina presentando excitación y delirio. En ciertos casos la morfina puede ser substituída por la *petidina* que aunque la sedación y efecto analgésico que produce son inferiores, no deprime tanto la respiración y tiene efecto espasmolítico, lo que es una ventaja en cirugía gastrointestinal. Del mismo modo, en algunos pacientes puede resultar conveniente la elección de otros sucedáneos de la morfina como el *metopon*, *dihidromorfina*, *racemorfán*, etc.

En los últimos años se está usando la *clorpromazina* como medicación preanestésica, preferentemente por vía parenteral, por que debido a su acción potenciadora de los neurodepresores, permite reducir la dosis del anestésico que se ha de usar durante la intervención quirúrgica, así como la excitabilidad refleja y la necesidad de sedantes o narcóticos en el período postoperatorio. Además tiene marcado efecto antiemético.

El empleo, antes de la anestesia, de drogas como la *Dramamina*, *Bonamina*, etc. es muy conveniente para disminuir la frecuencia del vómito (50 a 100 mgr. por vía oral).

Por último, en algunos casos es conveniente el uso de *curare* o drogas afines, para obtener buena relajación muscular sin llevar al paciente a los planos profundos de la anestesia. Estas drogas, al igual que las arriba indicadas, serán estudiadas en detalle en los capítulos correspondientes.

ADMINISTRACION DE LOS ANESTESICOS POR INHALACION

a) *Método abierto*. Mediante este método de fácil manejo se deja gotear el anestésico a una gasa colocada sobre la nariz y boca del enfermo. Es preferible interponer una canastilla metálica. En esta forma sólo pueden ser administrados los anestésicos volátiles, siendo el éter el más comúnmente usado.

La profundidad de la anestesia puede ser controlada graduando el número de gotas por minuto y la inhalación de oxígeno puede regularse levantando más o menos la mascarilla.

Este método tiene algunos inconvenientes. Los principales son los siguientes : no es posible controlar en forma exacta las tensiones de oxígeno, gas carbónico o de vapores anestésicos. Estos se desprenden libremente con la molestia consiguiente al anestesista, y pueden inflamarse si se ponen en contacto con alguna lámpara de llama, termocauterio, etc., que se encuentre funcionando en la sala de operaciones. El dispendio de anestésico es mayor porque gran parte se volatiliza al gotear.

b) *Método semiabierto*. En esta técnica se usan aparatos con dos válvulas interpuestas entre la máscara y el reservorio de anestésico. Estas válvulas tienen por objeto impedir la reinspiración de la mezcla anestésica. Durante cada inspiración, una válvula permanece cerrada mientras que la otra se abre permitiendo la inhalación de mezcla nueva de anestésico. En la espiración se cierra esta válvula y se abre la primera, permitiendo la dispersión en la atmósfera de la mezcla anestésica usada.

c) *Método semicerrado*. En el método semicerrado se usa un tipo diferente de máscara, que está en comunicación con una bolsa de jebe a través de

uno de los brazos de un tubo en T. Mediante una válvula interpuesta en este tubo pasa parte del vapor exhalado a la bolsa y parte se desprende al exterior. Del tanque de abastecimiento llega a la bolsa en forma constante una mezcla del anestésico y oxígeno que es la que ha de inhalar el enfermo. Este método no deja de ser riesgoso, además de dispendioso, porque parte de la mezcla anestésica se desprende constantemente en la sala.

d) *Método cerrado o de circuito.* Se diferencia del anterior en que los vapores de gas carbónico y anestésico exhalados no se desprenden al exterior y porque entre la máscara y la bolsa se ha intercalado un recipiente con cal sodada para retener el gas carbónico. En esta forma, la mezcla gaseosa anestésica puede ser inhalada repetidas veces a condición de que el gas carbónico expirado sea retenido en la cal sodada y se reponga en oxígeno consumido.

Tanto el oxígeno como el anestésico gaseoso están almacenados en cilindros especiales, regulándose su salida a voluntad, para que se haga la mezcla en proporciones convenientes en la tubería común que llega a la máscara. Esta tubería tiene un sistema de dos válvulas, una de las cuales sólo permite la llegada de la mezcla anestésica y la otra la salida de la mezcla exhalada hacia el depósito de cal sodada. Con este método no hay desperdicio de la mezcla anestésica, evitándose su salida al exterior y el peligro de explosiones por contacto con fuego. Además, no hay dispendio de calor por parte del paciente.

e) *Método endotraqueal o por intubación.* Mediante este método se coloca un tubo de goma en la tráquea del paciente y a través de este tubo se administra el anestésico. Tiene las siguientes ventajas : mantiene permeable las vías respiratorias altas, impide el pasaje de secreciones de la boca a los bronquios, permite la administración de oxígeno o gas carbónico conjuntamente con la respiración artificial, excluye el peligro de espasmo laríngeo y permite al anestesista trabajar a distancia del enfermo. Este es un método cuya ejecución precisa experiencia, porque colocar el tubo de goma en la tráquea requiere un buen grado de anestesia previa y el uso de laringoscopio. La presencia del tubo en la tráquea puede despertar reflejos de carácter vagal y dar lugar a arritmias cardiacas. Al pasar el tubo puede arrastrar a la tráquea y bronquios flora bacteriana de la boca y vías respiratorias superiores; y el lubricante que se usa para facilitar el deslizamiento puede ser aspirado y ocasionar neumonías. Por último, la extremidad libre del tubo puede pasar hasta uno de los bronquios mayores y producir atelectasia en el pulmón del otro lado.

ALGUNAS CARACTERISTICAS DE LOS ANESTESICOS MAS COMUNMENTE USADOS

ANESTESICOS VOLATILES. Los anestésicos volátiles son agentes químicos que a la temperatura ambiente se encuentran al estado líquido, y que tienen un punto de ebullición generalmente muy bajo. Los más usados en clínica son los siguientes :

ETER. Es un líquido volátil, incoloro, de olor característico. Hierve a 35°C. Es sumamente inflamable y forma mezclas explosivas con el aire. Fue preparado por Valerius Cordus en 1843. Se le administra generalmente por el método abierto.

El uso del éter fue el primero en generalizarse y aun sigue siendo uno de los más importantes, si no el más importante, entre los anestésicos generales. Relativamente, ofrece un amplio margen de seguridad. Para mantener la anes-

tesia en el segundo o tercer plano del período quirúrgico basta con usar concentraciones de 3.5 a 4.5% en el aire alveolar (90 a 120 mg. % en la sangre) mientras que para producir el paro respiratorio se requieren concentraciones de 6.5 a 8% en el aire alveolar (180 mg. % en la sangre).

Con el éter se observan casi siempre claramente las distintas fases de la anestesia. La desventaja principal que tiene es su acción irritante sobre las mucosas del árbol respiratorio, con el consiguiente aumento en las secreciones, por lo que se le contraindica en procesos inflamatorios broncopulmonares como bronquitis, bronquiectasias, etc.

Cloroformo. El cloroformo fue usado por primera vez en la clínica por Simpson en 1847. Es un líquido volátil, pesado, incoloro, con olor a manzanas, hierve a 60°C. Es un potente anestésico que actúa rápidamente, pero debido a su toxicidad, su uso ha sido prácticamente abandonado en los hospitales.

Es muy tóxico para la fibra miocárdica. El empleo de adrenalina durante la anestesia por cloroformo puede precipitar la fibrilación ventricular. Actúa sobre los centros vasomotores y deprime desde el principio la presión arterial. Es hepatotóxico y, en anestesias de larga duración, puede conducir a la degeneración amarilla del hígado, particularmente si la oxigenación del paciente es pobre y los niveles de gas carbónico elevados. Es más potente que el éter. Basta una concentración de 1% en el aire alveolar para producir una buena anestesia. Con el cloroformo se puede pasar rápidamente de la vigilia a la fase paralítica de la anestesia.

Eter diviníLico. Líquido pesado, inflamable, de olor desagradable. Debe conservarse en refrigeración debido a su gran volatilidad. Es un potente anestésico, de acción casi inmediata. Puede producir inconciencia apenas después de 1 a 2 minutos de su administración. La recuperación es también breve. Tiene los inconvenientes de su marcado efecto hepato y nefrotóxico, de estimular la producción de mucus bronquial y de producir parálisis respiratoria con facilidad. Por estas razones se le usa rara vez en cirugía general y sólo en intervenciones de breve duración.

Tricloroetileno. El tricloroetileno es un líquido incoloro de olor parecido al del cloroformo, con un punto de ebullición de 88°C. Produce rápida analgesia. Ofrece algunas desventajas como son su alta toxicidad sobre la célula hepática y la producción de serias irregularidades cardíacas y escasa relajación muscular, por lo que se le usa casi exclusivamente como coadyuvante del óxido nitroso. Se le administra mediante los métodos semiabierto o semicerrado.

Cloruro de etilo. El cloruro de etilo, comúnmente llamado "cloretilo", es un líquido incoloro, de olor parecido al del éter, muy volátil, que hierve a los 12 ó 13°C. Su inhalación produce rápida pérdida de la conciencia. Produce parálisis cardíaca a concentraciones un tanto elevadas y a las que fácilmente se puede llegar, por lo que casi no se le usa como anestésico general salvo en intervenciones de pequeña cirugía y de muy breve duración. Más bien con alguna frecuencia se le usa como anestésico local, porque debido a su gran volatilidad, al ser rociado sobre la piel, se evapora de inmediato con gran enfriamiento en la zona correspondiente, lo cual produce anestesia local que permite el debridamiento de flemones, forúnculos, etc.

ANESTESICOS GASEOSOS. Nos ocuparemos brevemente del óxido nitroso, del etileno y del ciclopropano. Mediante alta compresión estos gases

son almacenados en forma líquida en cilindros de acero, tomando nuevamente el estado gaseoso al pasar del cilindro al aparato de anestesia, donde se les mezcla con proporciones convenientes de oxígeno. Su punto de ebullición está generalmente por debajo de 20ºC.

Su acción es muy rápida; con ellos casi no se advierten las transiciones entre las diferentes fases de la anestesia. Su manejo, además de aparato especial, requiere personal experimentado. En dos o tres minutos se puede alcanzar el estado de anestesia quirúrgica e igualmente el paciente se recupera instantes después de suspendida la anestesia. Casi no son irritantes de las mucosas respiratorias.

El óxido nitroso. El óxido nitroso, protóxido de nitrógeno o gas hilarante, fue preparado por Joseph Priestley en 1776. Es el más seguro de los anestésicos gaseosos aunque también es el menos potente, por lo que se le usa precedido de fuerte medicación preanestésica o asociándolo después del período de inducción a un anestésico más potente como el éter o el ciclopropano. También se asocia a barbitúricos ultrarrápidos.

Se le emplea en forma de mezclas con oxígeno en la proporción de 92 a 93 por ciento de óxido nitroso y 8 a 7 por ciento de oxígeno, pero alcanzando el plano quirúrgico, la proporción recomendable es de 80 y 20 por ciento, respectivamente.

Casi no existen contraindicaciones para su uso, pero debe tenerse cuidado de que la proporción de oxígeno en la mezcla anestésica no se mantenga muy por debajo de 20%, para evitar la anoxia cerebral.

Etileno. Es un hidrocarburo no saturado, parecido al éter en su potencia anestésica, y al óxido nitroso en la rapidez de su acción. Combinado con oxígeno forma una mezcla explosiva. Las concentraciones a que se le usa son prácticamente las mismas que para el óxido nitroso: 7 a 8 por ciento de oxígeno para empezar y después mantener la mezcla con no menos de 20 por ciento de oxígeno y 80 por ciento de etileno.

El etileno también carece de serias contraindicaciones. Debido a la gran explosividad de sus combinaciones con oxígeno, debe evitarse que en la sala de operaciones funcionen aparatos que desprendan llamas o chispas.

Ciclopropano. Preparado por Von Freund en 1882, sus propiedades anestésicas fueron descubiertas por Lucas y Henderson en 1929. Es más potente que el óxido nitroso y que el etileno. Bastan concentraciones de 15 a 20 por ciento de ciclopropano y 85 por ciento de oxígeno para producir anestesia profunda. Deprime rápidamente y puede producir inconciencia en 30 segundos. La parálisis respiratoria se presenta con concentraciones superiores al 35 por ciento de este anestésico lo que ofrece un amplio margen de seguridad. Como no irrita las mucosas respiratorias, no estimula las secreciones bronquial o salivar, pero tiene acciones broncoconstrictoras. Aumenta la excitabilidad del corazón con tendencia a inducir irregularidades que pueden terminar en fibrilación mortal. Esta posibilidad resulta agravada con el uso de adrenalina o sucedáneos. Experimentalmente se ha demostrado que los alcaloides hidrogenados del cornezuelo de centeno, la procaínamida, los gangliopléjicos y otras drogas, reducen la incidencia de arritmias por ciclopropano. (Parece que la adecuada oxigenación y liberación de gas carbónico del paciente previene grandemente la aparición de arritmias en el curso de la anestesia sea cual fuese el agente anestésico que se use).

Estimula el parasimpático, por lo que aumenta la motilidad y el tono intestinal. A esto se debe seguramente la menor incidencia de íleos paralíticos post-anestésicos cuando se usa ciclopropano. Su manejo demanda gran habilidad y experiencia, porque debido a la rapidez de su acción no se observan claramente los diferentes períodos de la anestesia y la depresión respiratoria no se manifiesta en forma progresiva, pudiendo sobrevenir intempestivamente. Además, generalmente las pupilas permanecen dilatadas, aunque se use morfina como preanestésico.

ANESTESICOS DE ADMINISTRACION POR VIA RECTAL

TRIBROMOETANOL. Es un polvo blanco, cristalino. Se le usa disuelto en la proporción de un gramo de tribromoetanol y medio gramo de hidrato de amileno por cc., mezcla que se administra en forma de enema en solución de 2.5 cc. por cien de agua destilada, a una temperatura de 38ºC. Debido a su toxicidad sobre la respiración y circulación resultan muy peligrosas las dosis que producen completa anestesia; además es hepato y nefrotóxico. Es por estos motivos que en la actualidad sólo se le usa como anestésico basal.

En las personas muertas a causa de la anestesia por tribromoetanol se observan extensas lesiones hepáticas y renales con modificaciones histopatológicas semejantes a las que produce el cloroformo o el tetracloruro de carbono.

La respiración es ligeramente estimulada al principio, pero enseguida se deprime pudiendo producirse la muerte por parálisis respiratoria. Este es uno de los más serios peligros que encierra su uso. Cuando se emplea el tribromoetanol no debe usarse morfina como preanestésico; en todo caso, debe reducirse la dosis. Tiene poco efecto emético. Deprime discretamente la presión arterial, probablemente como resultado de depresión de los centros vasoconstrictores. Por su tendencia a reducir la presión intracraneana y por la casi nula excitación nerviosa que produce, se le usa con relativa frecuencia en cirugía cerebral y tiroidea, respectivamente.

OTRAS DROGAS ANESTESICAS DE ADMINISTRACION POR VIA RECTAL. En realidad, por vía rectal se pueden administrar muchos otros neurodepresores y obtener grados variables de anestesia; pero aparte del tribromoetanol los que mayores ventajas ofrecen son los tiobarbitúricos como el surital, kemital, evipan y particularmente el pentotal.

Las soluciones de pentotal, a manera de enemas de retención, son de uso frecuente en Pediatría con fines anestésicos. La dosis es de dos centímetros cúbicos de la solución al diez por ciento por cada diez libras de peso corporal.

ANESTESIA ENDOVENOSA

Los anestésicos que se usan por vía endovenosa son los barbitúricos de acción ultrarrápida, o sean los tiobarbitúricos. Antiguamente se ha empleado el alcohol, morfina, paraldehida. etc., pero con resultados poco satisfactorios. También se ha intentado la administración endovenosa de éter disuelto en soluciones isotónicas de cloruro de sodio o glucosa, pero se ha tropezado con marcados inconvenientes.

El amital sódico fue el primer barbitúrico que se usó con cierta extensión en clínica, por vía endovenosa, pero debido a su prolongada acción hipnótica postoperatoria y a las dificultades que ofrecía su manejo, fue reemplazado por el evipan, y desde 1935 por el pentotal sódico. Estas dos últimas drogas son tiobarbitúricos. También se usa el surital sódico y últimamente se ha intro-

ducido el kemital. La anestesia que producen los barbitúricos es casi inmediata, pero de breve duración por lo que sólo se les usa en intervenciones de no más de 30 a 40 minutos de duración. El período de inducción es extremadamente corto. Dosis excesivas inhiben primero el centro respiratorio, a continuación los centros vasomotores y, finalmente, los cardiorreguladores. La relajación muscular que producen es incompleta. Para obtener una buena relajación es preciso alcanzar altas concentraciones sanguíneas o asociar estas drogas al curare o sucedáneos. Se admite que la asociación curare-pentotal es la anestesia de elección en los ancianos, enfermos crónicos, muy debilitados y en general en malas condiciones. Otro inconveniente de estas drogas, es su efecto depresor sobre el centro respiratorio, con disminución del número y amplitud de las respiraciones. Además, el centro respiratorio deprimido por los barbitúricos no responde al CO_2. La aparición de laringoespasmo durante la anestesia por pentotal no es un fenómeno infrecuente, por lo que hay que estar preparado para salvar este accidente. La inyección endovenosa debe practicarse lentamente porque de lo contrario se produce marcada caída de la presión arterial y apnea. Los tiobarbitúricos hacen al corazón más sensible a los impulsos vagales. En una anestesia bien conducida no producen efectos hepato ni nefrotóxicos; como acabamos de ver, los tiobarbitúricos son usados también por vía rectal para producir anestesia basal.

La premedicación con morfoatropina es muy importante cuando se usa pentotal. Lo mismo puede decirse de la administración de oxígeno mediante un catéter nasal o por intubación durante la anestesia, porque el oxígeno disminuye la depresión respiratoria, previene la anoxemia y favorece la relajación muscular. Aun más importante resulta mezclar el oxígeno con óxido nitroso (50 a 70% de óxido nitroso) porque con ello se reduce la cantidad de pentotal a usar. Se acepta que los tiobarbitúricos deben proscribirse en la anestesia de los niños menores de cinco años, porque son muy sensibles a estas drogas.

REFERENCIAS

ANDERSEN, D.H. Avertin poisoning with acute yellow atrophy of the liver and toxic nephrosis, Anesthesiology, 6, 284, 1945.

BEECHER, H.K. The physiology of anesthesia, Oxford University Press, New York, 1938.

BEECHER, H.K., FRANCIS L. and C.B. ANFINSEN. Metabolic effects of anesthesia in man. I. Acid-base balance during ether anaesthesia, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 98, 38, 1950.

CARRINGTON, H.C. and J.K. ROVENTOS. Kemithal, a new intravenous anesthesic, Brit. Journ. Pharmacol., 1, 215, 1946.

COHEN, E.N. and H.K. BEECHER. Narcotics in preanesthesic medication ; a controled study. J.A.M.A., 147, 1664, 1951.

COLE, F. Explosions in anesthesia. A review of the literature. Surgery, 18, 7, 1945.

COLLINS, V.J. Principles and practice of anesthesiology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1952.

DAWES, G.S. Experimental cardiac arrhyhtmias and quinidine-like drugs, Pharmacol. Rev., 4, 43, 1952.

DRILL, V.A. Hepatotoxic agents : mecanism of action and dietary interrelationship. Pharmacol. Rev., 4, 1, 1952.

FISHER, C.W., BENNETT, L.L. and A. ALLAHWALA. The effect of inhalational anesthetic agents on the myocardium of the dog, Anesthesiology, 12, 19, 1951.

GOLDSCHMIDT, S., VARS, H.M. and I.S. RAVDIN. The influence of the foodstuffs upon the susceptibility of the liver to injury by chloroform, and the probable mecanism of their action, Journ. Clin. Investigation, 18, 277, 1939.

GRIFFITH, H.R. and G.E. JOHNSON. The use of curare in general anesthesia. Anesthesiology, 3, 418, 1942.

GUEDEL, A.E. Inhalation anesthesia : a fundamental guide, The MacMillan Co., New York, second edition, 1951.

MATHEWS, W.A., G.O. MORRIS Jr., and J.H. MOYER. Use of chlorpromazine in anesthesia, Amer. Practitioner, 6, 360, 1955.

MORRIS, L.E., NOLTENSMEYER, M.H. and J.M. WHITE, Jr. Epinephrine induced cardiac irregularities in the dog during anesthesia with trichloroethylene, cyclopropane, ethyl chloride and chloroform, Anesthesiology, 14, 153, 1953.

NICKERSON, M. and G.M. NOMAGUCHI. Mechanism of dibenamine protection against cyclopropane-epinephrine cardiac arrhythmias, Journ. Pharmacol. Exper. Therap., 95, 1, 1949.

O'BRIEN, G.S., Q.R. MURPHY Jr. and W.J. MEEK. The effect of Sympathomimetic amines on arterial plasma potassium and cardiac rhythm in anesthetized dogs, Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 109, 453, 1953.

ORTH, S.O., J. ROBB and K.E. LEMMER. A clinical evaluation of the use of atropine or scopolamine as premedicating agents, Federat. Proceed., 10, 172, 1951.

PAPPER, E.M. Renal function during general anesthesia and operation. J.A.M.A.,152, 1686, 1953.

QUASTEL, J.H. Biochemical aspects of narcosis. Anesth. & Analg., 31, 151, 1952.

SCHWEITZER, R. Orientierende Untersuchungen uber Largactilwirkung beim gesunden hund, Schweiz. Arch. Tierheil., 96, 143, 1954.

SEEVERS, M.H. and R.M. WATERS. Pharmacology of the anesthesic gases, Physiolg. Rev., 18, 447, 1938.

SHIDEMAN, F.E., A.R. KELLY, L.E. LEE, V.F. LOWELL and ADAMS, B.J. The role of the liver in the detoxification of thiopenthal (Penthotal) by man. Anesthesiology, 10, 421, 1949.

WATERS, R.M. Chloroform; a study after 100 years, The University of Wisconsin Press, Madison, 1951.

WOLFF, P.O. Homenaje al Centenario de la narcosis con éter. Rev. Asociación Med. Argentina, 60, 1, 1946.

CAPITULO III

HIPNOTICOS Y SEDATIVOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las drogas que estudiaremos de este capítulo deprimen el sistema nervioso central produciendo sedación, sueño, anestesia general y aún la muerte, según sea la dosis administrada.

Hasta mediados del siglo pasado, los únicos narcóticos disponibles eran el opio, el alcohol, la mandrágora, el cáñamo indiano, el beleño, etc., pero ahora se dispone de otras drogas que ofrecen mayores ventajas como los bromuros, barbitúricos, ataráxicos, etc.

Estudiaremos los principales productos de esta serie.

ESCOPOLAMINA

La escopolamina es un alcaloide que se obtiene de ciertas plantas de la familia de las Daturáceas, en especial de la *Escopolia japónica*. A la dosis de 1 a 3 mg. produce sensación de cansancio, sueño y ebriedad, de algunas horas de duración. A dosis mayores puede producir alucinaciones, desorientación e intensa depresión del sistema nervioso central.

Esta droga tiene notables relaciones químicas y farmacodinámicas con la atropina, de la que difiere principalmente en que mientras que ésta estimula ligeramente el sistema nervioso, la escopolamina lo deprime; y, siendo ambas drogas anticolinérgicas, la atropina lo es en mayor grado.

La escopolamina se emplea para aliviar estados de excitación psicomotriz de algunos enfermos mentales, en la sedación de pacientes con delirium tremens, en la medicación preanestésica, en la enfermedad de Parkinson (sola o asociada a la atropina, anfetamina o antihistamínicos por que mejora la sialorrea, temblor, etc.); en el tratamiento del mareo por movimiento, asociada especialmente a la difenilhidramina.

Por lo general, se le administra parenteralmente a la dosis de un cuarto a medio miligramo.

SULFATO DE MAGNESIA

Esta sal tiene acciones farmacológicas diferentes según se le administre por vía oral o parenteral. Por vía oral, actúa como purgante, en cambio por vía parenteral, particularmente endovenosa, tiene las siguientes acciones: a) depresora sobre el mesencéfalo, efecto que es contrarrestado por el ion calcio.

Este antagonismo ha sido demostrado experimentalmente en el perro en el que se produce con caracteres espectaculares, pues la acción depresora profunda del magnesio inyectado por vía endovenosa es suprimida en forma casi inmediata por la inyección endovenosa de calcio. No se ha podido aún dar una explicación satisfactoria a este fenómeno. b) el ion magnesio deprime el centro respiratorio, acción que también es contrarrestada por el calcio; c) deprime el centro de la tos por lo que ha sido utilizado en el tratamiento de la tos convulsiva; d) relaja la musculatura lisa vascular produciendo vasodilatación e hipotensión arterial; e) tiene acción curarizante bloqueando la transmisión nerviosa a nivel de la placa mioneural; f) relaja la musculatura lisa del aparato digestivo y del útero; g) deprime la excitabilidad cardíaca. A concentraciones elevadas aumenta el espacio PR y ensancha el complejo QRS del electrocardiograma; h) tiene acción tóxica sobre el riñón produciendo albuminuria y hematuria.

El sulfato de magnesia, por vía oral, es muy empleado como laxante, antiácido y colagogo. Por vía inyectable, ha sido usado en el tratamiento sintomático de síndromes convulsivos como epilepsia, tétanos, eclampsia, etc. Su uso ha ido limitándose por los accidentes que con frecuencia ocurren cuando se le aplica endovenosamente (parálisis respiratoria y colapso cardiovascular principalmente), y porque hoy se cuenta con mejores anticonvulsivantes.

BROMUROS

El bromo fue descubierto por Balard en 1826, en las aguas del mar Mediterráneo. Alrededor de 1840, Glover demostró en perros y conejos el efecto sedativo del bromuro de potasio. En 1864, Behreud empezó a usar el bromuro de potasio como hipnótico, y casi simultáneamente Sir Charles Locock lo empleó como antiepiléptico.

Los bromuros deprimen el sistema nervioso central. Debido a la facilidad de su manejo, efectividad terapéutica y bajo precio, son usados con profusión desde hace algo más de un siglo.

Mecanismo de acción. — El mecanismo íntimo de la acción de los bromuros es desconocido. Como las células del organismo son impermeables al bromo, se cree que este ion ejerce sus efectos por su presencia en los flúidos extracelulares del organismo, y que las células nerviosas son sensibles a la substitución del cloro por el bromo en los flúidos que las circundan. En cambio, el bromo parece no afectar a otros tejidos, pudiendo substituir al cloro en el líquido de perfusión para algunos órganos, incluso para el corazón, sin producir efectos nocivos.

Acciones

Sobre el sistema nervioso central. — Los bromuros deprimen el sistema nervioso central. A dosis terapéuticas, esta depresión no es muy intensa, traduciéndose solamente por sedación o cuando más, por somnolencia; pero si se le usa por tiempo prolongado y a dosis elevada, la depresión se intensifica y puede llegarse inclusive al coma.

La sedación que producen dosis terapéuticas se acompaña de reducción de la irritabilidad motora y de la actividad refleja, sin afectar los órganos de los sentidos. En cambio, su acción antiepiléptica no es muy buena, como tampoco lo es su efecto hipnótico, puesto que no produce la tranquilidad y reparo

de energías perdidas, como ocurre durante el sueño normal. Algo más, son muy frecuentes los ensueños, y el despertar no va acompañado de lucidez mental sino de sensación de pesadez y discreta cefalea.

Dosis altas, dificultan el desarrollo de los procesos mentales y la articulación de la palabra. Si la dosis es aún más elevada, y se usa por largo tiempo, puede presentarse la llamada "psicosis brómica" o "bromismo", caracterizada por incoordinación de la actividad motora, desorientación, confusión mental, delirio y estupor.

Otras acciones. — La respiración no es modificada por dosis terapéuticas, pero en personas nerviosas puede disminuir la frecuencia respiratoria, fenómeno que se debe a la acción sedante de la droga. El pulso y la presión arterial tampoco son afectados, y el deseo sexual es deprimido o completamente abolido.

Vías de administración y excreción. — La vía más racional y generalmente usada en la administración de bromuros es la oral, en forma de tabletas, cápsulas o en solución. Es recomendable que la ingestión se haga después de las comidas para disminuir su efecto irritante sobre la mucosa gástrica. También es conveniente ingerir abundante líquido para proporcionar al organismo el agua que pierde por la acción diurética de las sales de bromo.

La administración de bromuros puede hacerse también endovenosamente, pero la inyección por esta vía es un tanto dolorosa y el daño que ocasiona en las venas no permite su administración repetida y prolongada.

Los bromuros son fácilmente absorbidos en el tracto intestinal y luego distribuídos en el organismo en forma similar a los cloruros. De otro lado, a medida que el bromo eleva su concentración en sangre y líquido extracelular, desciende proporcionalmente la concentración de cloro en dichos flúidos. Tal cosa ocurre en muchos casos en que se les administra prolongadamente.

Su eliminación, al igual que la de los cloruros, se realiza principalmente por el riñón. Empieza poco después de su ingestión pero se prolonga por varios días. Después de la administración de una simple dosis es posible encontrar trazas de bromo en la orina durante varias semanas. La eliminación urinaria puede intensificarse mediante la administración de cloruros, o con el uso de diuréticos. En los tratamientos prolongados, el ion bromo puede encontrarse también en la saliva, lágrimas, sudor, secreción láctea, jugo gástrico y bilis; de ahí que en las intoxicaciones crónicas por esta droga se produce gingivitis, blefaritis, bronquitis y el llamado acné brómico, fenómenos todos debido a la acción irritante del ácido bromhídrico, que es la forma de eliminación.

Toxicidad. — La intoxicación aguda por bromuros es un síndrome que casi no se presenta. Para producirse se precisa la ingestión de cantidades tan grandes de sus sales que por su acción irritante sobre la mucosa gástrica provocan vómitos y su consiguiente expulsión antes de que aparezca el cuadro tóxico.

En cambio, el llamado "bromismo", o sea la intoxicación crónica por bromuros, ha sido muy frecuente en épocas pasadas. Aun es posible observarlo, aunque raramente, en grado leve. Se presenta por el uso prolongado de bromuros y su sintomatología varía de acuerdo con la concentración de las sales en el líquido extracelular y con la susceptibilidad del paciente. Los síntomas más importantes se refieren a alteraciones funcionales del sistema nervioso central. Estos son en un primer momento, intranquilidad, y más tarde, depresión

mental, amodorramiento, desorientación, cefalea, pérdida de la memoria acompañada de confabulaciones, delirio y alucinaciones, debilidad y tremor muscular, ataxia e incoordinación, lentitud y dificultad al hablar. En ciertos casos puede aparecer el signo de Babinsky e hipertensión del líquido céfalorraquídeo. Las alteraciones de la visión, como diplopia, midriasis, visión borrosa, etc., son frecuentes. También se presentan disturbios de la digestión, anorexia y aumento de las secreciones bronquial y nasal.

En muchos casos, el diagnóstico de intoxicación crónica por bromuros puede inducir a error por su parecido con otros síndromes como alcoholismo agudo, encefalitis, uremia, tumor cerebral, parkinsonismo, tabes dorsal, etc. Además, en un 20 a 30 por ciento de casos se presenta el llamado "rash o acné brómico" y la gingivitis, blefaritis e irritación gastrointestinal que ya hemos mencionado. Esta serie de síntomas puede ocurrir aún en ausencia de serio compromiso del sistema nervioso central; y a la inversa, pueden presentarse serias alteraciones neurológicas y mentales sin compromiso de la piel y mucosas. No existe, pues, relación directa entre los niveles de bromo en la sangre y flúidos, y los síntomas cutáneos del bromismo.

Está demostrado que la gravedad de la intoxicación por bromuros depende no solamente de la dosis y duración de la administración sino en gran parte del estado nutricional del paciente, del balance hídrico, alimentación e ingestión de cloruro de sodio.

Tratamiento de la intoxicación por bromuros. — El tratamiento se basa en la aceleración de la excreción de los bromuros y en su reemplazo por cloruros. Con tal fin se recomienda la ingestión diaria de dos litros de líquidos y 6 a 10 gramos de cloruro de sodio, así como la inyección parenteral de uno a dos litros de solución salina isotónica. Algunos clínicos en lugar de cloruro de sodio preconizan el cloruro de amonio, por que esta sal llena el mismo objetivo y, debido a su acción acidificante, estimula la diuresis con la consiguiente eliminación de bromuros. Otros, recomiendan el uso alternado de cloruro de sodio y cloruro de amonio en repetidos períodos de tres días cada uno.

Aplicaciones terapéuticas y dosis. — Los bromuros son usados generalmente como sedantes para calmar los estados de nerviosismo, angustia y ansiedad, así como para disminuir la hiperexcitabilidad de las neurosis. La dosis y duración del tratamiento dependen del grado de depresión que se desee provocar. Como simple sedante y durante algunos días se puede administrar de 4 a 6 gramos en 24 horas.

Algún beneficio se ha encontrado empleando los bromuros en el tratamiento de la corea y de ciertas formas de histeria. Durante muchos años han sido utilizados en el tratamiento de la epilepsia, pero su capacidad de elevar el umbral convulsivante del pentametilentetrazol y del electroshock se presenta con dosis tan altas que producen somnolencia, apatía, confusión y marcada depresión. A las dosis usuales, carecen de acción anticonvulsivante; sin embargo, en algunos casos puede indicárseles en combinación con otras drogas antiepilépticas.

Contraindicaciones. — Los bromuros están contraindicados en los pacientes con dermatitis, coriza o blefaritis. Tampoco deben ser usados antes de establecer el diagnóstico en los pacientes con alteraciones mentales agudas, para no enmascarar el cuadro y dificultar el diagnóstico.

HIDRATO DE CLORAL

El hidrato de cloral fue introducido en Medicina por Liebreich, quien había observado que en presencia de álcalis da lugar a la formación de cloroformo. En la suposición de que tal reacción ocurriera también en el organismo lo ensayó en animales y aunque no pudo demostrar la veracidad de su hipótesis, confirmó el efecto hipnótico de esta droga.

El hidrato de cloral es un depresor del sistema nervioso central, por lo que se le emplea como sedante e hipnótico. A dosis altas, puede actuar como anestésico general, pero en Clínica no se le aplica con tal fin porque su zona manejable es muy estrecha y fácilmente puede producir accidentes e inclusive la muerte por depresión respiratoria.

La aplicación de soluciones de hidrato de cloral sobre la piel y mucosas, provoca fenómenos inflamatorios locales cuya intensidad depende de la concentración de la droga y del tiempo de exposición. Este efecto irritante es en gran parte responsable de las náuseas y vómitos que siguen a la ingestión de soluciones concentradas. Dosis terapéuticas no producen modificaciones de importancia sobre la presión arterial y respiración, tampoco deprimen el músculo cardíaco, pero dosis elevadas sí.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y EXCRECIÓN. — El hidrato de cloral se administra exclusivamente por las vías oral y rectal. Cuando se da oralmente, es recomendable disolverlo en cantidades adecuadas de líquidos para así evitar su acción irritante sobre la mucosa gastrointestinal; a la vez, se le debe agregar algún jarabe para contrarrestar el mal sabor. En los niños, por lo general, se le usa disuelto en aceite de olivas en forma de enemas de retención.

El hidrato de cloral es fácilmente convertido por el organismo en tricloroetanol que de por sí es un hipnótico potente. Una parte de tricloroetanol es combinada en el hígado con ácido glucorónico, formando ácido uroclorálico que carece de efecto hipnótico. Una pequeña proporción es oxidada directamente formando ácido tricloroacético. Los productos de su metabolismo son eliminados principalmente por la orina.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y CONTRAINDICACIONES. — La frecuencia con que se usa el hidrato de cloral ha disminuído notablemente con el advenimiento de los barbitúricos. La razón es que estas drogas son de más fácil manejo y no producen irritación gástrica. No obstante, el hidrato de cloral es de utilidad en el tratamiento de la excitación del delirium tremens, en la corea, en las convulsiones del tétanos y eclampsia, y en los morfinómanos, alcohólicos, adictos a los barbitúricos durante el proceso de supresión de la droga. También se le emplea como hipnótico. El sueño que produce una dosis terapéutica tiene 6 a 8 horas de duración y generalmente el despertar no se acompaña de síntomas desagradables. Sin embargo, en ciertas personas no produce verdadero sueño sino una condición muy parecida a la intoxicación alcohólica aguda.

Su empleo como anticonvulsivante no está muy justificado porque casi no deprime los reflejos; además, el umbral para las convulsiones experimentales por electroshock, en animales, sólo es elevado por dosis que al mismo tiempo producen marcada depresión. El hidrato de cloral está contraindicado en las afecciones hepatorrenales. Igualmente en las cardiopatías severas y en las gastritis, salvo que se use la vía rectal.

Dosis. — La dosis varía entre 0.50 y 1 gramo al día, pero si es preciso se puede llegar hasta dos gramos. En los niños, la dosis es proporcionalmente menor.

Toxicidad. — La dosis tóxica oral de hidrato de cloral en el adulto es de 8 a 12 gramos, aunque en algunos casos han bastado 4 a 6 gr. para producir la muerte. Los síntomas tóxicos no difieren de los producidos por otros neurodepresores. El tratamiento es semejante al de la intoxicación por barbitúricos.

En los casos de uso prolongado puede presentarse una sintomatología parecida a la del alcoholismo crónico aunque con síntomas cutáneos y gástricos más marcados, y es frecuente observar transtornos en las funciones hepatorenales. El tratamiento de la intoxicación crónica se basa en la desintoxicación progresiva del paciente y empleo de otras medidas usadas en el tratamiento del alcoholismo crónico.

CLORALOSA

Esta droga posee muchos de los efectos neurodepresores del hidrato de cloral. Se le prepara calentando partes iguales de hidrato de cloral y glucosa. Se le ha utilizado como anestésico general en animales de laboratorio, pero estimula los reflejos espinales. La respiración y funciones cardiocirculatorias no son mayormente afectadas salvo cuando se usan dosis tóxicas. La susceptibilidad individual a esta droga es muy variable. Dosis que producen marcado efecto hipnótico en unas personas pueden carecer de acción en otras, por lo cual no se le utiliza con este fin.

PARALDEHIDA

La paraldehida es un polímero integrado por tres moléculas de aldehida acética que forman una estructura cíclica. Es un líquido incoloro, denso, caústico, provisto de buen efecto hipnótico y baja toxicidad. Lamentablemente su uso médico resulta restringido por su olor y sabor desagradables.

CH_3 — CH — O — O — H_3C—HC — CH—CH_3 — O

PARALDEHIDA

Su efecto aparece en el breve lapso de 15 a 20 minutos, por lo que se recomienda que la persona esté ya en cama al momento de ingerirla. El sueño es normal y el despertar no se acompaña de síntomas desagradables. A dosis terapéuticas, la acción parece limitarse al sistema nervioso central.

Vías de administración y excreción. — La paraldehida se administra de preferencia por vía oral siendo absorbida fácilmente en el tracto gastrointestinal y distribuída en todos los tejidos. Poco después empieza a eliminarse por los pulmones comunicando al aliento un olor intolerable, el mismo que se percibe en el sudor y la orina.

Aplicaciones terapéuticas y dosis. — Se le emplea como hipnótico y en el tratamiento del delirium tremens, siendo para algunos el neurodepresor de elección en estos casos. También se le recomienda como sedante en el tratamiento de la intoxicación crónica por bromuros.

La dosis hipnótica es de 3 a 8 cc. pudiéndose alcanzar hasta 15 cc. si el caso lo requiere. En el delirium tremens pueden darse dosis mayores.

CONTRAINDICACIONES. — La paraldehida está contraindicada en las enfermedades hepáticas y broncopulmonares, ya que en el hígado y pulmones se realizan, respectivamente, su desintegración y eliminación.

TOXICIDAD. — La toxicidad de la paraldehida es baja y el margen de seguridad muy amplio cuando se le administra por vía oral. Se han dado casos de ingestión de grandes cantidades sin serias consecuencias. Sin embargo, se ha producido la muerte de algunas personas, por depresión cardiorrespiratoria principalmente, después de la ingestión de 30 cc. o por la administración rectal de 15 cc. El tratamiento es semejante al de la intoxicación por hidrato de cloral.

URETANO

Al igual que las drogas anteriormente estudiadas, el uretano deprime el sistema nervioso central. Su efecto hipnótico en el hombre es débil, por lo que no se le emplea con este fin. En cambio, en los animales llega a producir narcosis, razón por la que aunque limitadamente, se le usa como anestésico general en los trabajos de laboratorio. Tiene la ventaja de que afecta poco la respiración, circulación y reflejos espinales; sin embargo, desde el descubrimiento de los barbitúricos su uso ha disminuído notablemente.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y ELIMINACIÓN. — El uretano puede ser administrado por las vías oral, rectal, endovenosa e intramuscular. En el curso de prolongada administración oral son frecuentes las náuseas y vómitos debidos a irritación gastrointestinal. Para la inyección endovenosa es recomendable diluir la dosis de uretano en un litro de solución de glucosa al 5% y practicar la inyección lentamente.

Alrededor del 15% de la dosis administrada es eliminada inmodificada por la orina. El 85% restante es metabolizado lentamente.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — Su uso como hipnótico y como anestésico general en animales de laboratorio ha sido muy difundido. Ultimamente se le está usando en el tratamiento de ciertas leucemias crónicas y del mieloma múltiple, generalmente con resultados satisfactorios al inicio del tratamiento.

Existe un preparado de proporciones adecuadas de uretano y quinina que se emplea como esclerosante de las várices.

El uso prolongado de uretano da lugar a depresión mental y neurológica. Con frecuencia se presenta degeneración vacuolar del parénquima hepático, lesiones en la vena porta y capilares sinusoidales, pero los órganos hematopoyéticos y sangre son los mayormente afectados. En un elevado porcentaje de casos se produce leucopenia, con disminución principalmente de neutrófilos y linfocitos, que llega en muchos casos a la muerte por agranulocitosis. También se han registrado muchos casos de anemia aplástica.

METILPARAFINOL

El metilparafinol, comercialmente conocido como dormison, pertenece a la serie de los carabinoles alifáticos no saturados. Es un líquido de efecto neurodepresor. Se le emplea generalmente como hipnótico. Su efecto, aunque de menor duración que el de las drogas anteriores, permite un sueño reparador y un despertar libre de síntomas desagradables.

A las dosis usuales carece de acción sobre el corazón, presión arterial y respiración.

El metilparafinol se administra por vía oral, siendo absorbido con gran facilidad. Parece que es completamente metabolizado en el organismo con la formación de agua y gas carbónico.

Aplicaciones terapéuticas y dosis. — Se le usa generalmente como hipnótico. Su empleo como sedante no está muy generalizado, sobre todo en los pacientes ambulatorios. Debido a la estrecha diferencia entre las dosis sedativa e hipnótica, resulta difícil producir sedación libre de somnolencia. Se le usa con éxito para corregir la excitación del "delirium tremens". Se expende generalmente en cápsulas de 250 mgr. La dosis sedativa varía entre 250 y 500 mgr., tres a cuatro veces al día, y la dosis hipnótica, entre 0.50 y 1 gr.

El metilparafinol es poco tóxico. A dosis terapéuticas, cuando más, da lugar a eructos y disturbios gastrointestinales de poca importancia. En animales se ha comprobado que la diferencia entre la dosis hipnótica y la letal es bastante grande. En los tratamientos prolongados se ha registrado dermatitis exfoliativa y en algunas personas las pruebas de laboratorio revelan daño en la función hepática.

BARBITURICOS

Los barbitúricos constituyen un extenso y muy importante grupo de drogas. Son los hipnóticos y sedativos más comúnmente usados. Derivan de la malonil úrea o ácido barbitúrico que es la combinación de úrea y ácido malónico, con la pérdida de dos moléculas de agua.

UREA + ACIDO MALONICO → MALONIL UREA (ACIDO BARBITURICO) + $2H_2O$

El ácido barbitúrico carece de acciones depresoras centrales pero el carbón 5 de su fórmula química tiene dos H altamente reactivos, que pueden ser reemplazados por varios radicales dando lugar a los derivados usados en terapéutica. Se han preparado más de un millar de estos productos, de los cuales un gran número se emplea con fines sedantes, hipnóticos y hasta como anestésicos generales.

Existe alguna relación entre la estructura química de estos productos y sus acciones farmacológicas. Por ejemplo, los dos hidrógenos del carbón 5 del ácido barbitúrico deben ser reemplazados por grupos alkil o aril para obtener compuestos de propiedades hipnóticas. Un incremento en la extensión de una o ambas cadenas alkil aumenta la potencia hipnótica y disminuye la duración de la depresión, pero esto tiene su límite, porque cuando estas cadenas laterales son muy largas disminuye la propiedad hipnótica y aparecen propiedades convulsivantes. En general, los barbitúricos con grupos alkil en el carbón 5 son

relativamente estables en el organismo, mientras que aquéllos con radicales cíclicos son rápidamente destruídos. Los fenilalkil-derivados del ácido barbitúrico generalmente poseen mayor potencia anticonvulsivante que sus difenil o dialkil congéneres. El reemplazo del O en posición 2 por un S da lugar a compuestos de acción ultrarrápida usados principalmente como anestésicos generales.

En el presente capítulo estudiaremos a los barbitúricos en forma global, poniendo en claro las diferencias de sus efectos y aplicaciones terapéuticas en los casos que éstas existan.

Mecanismo de acción. — Aun no ha sido exactamente establecido el mecanismo de la acción neurodepresora de los barbitúricos. Al principio se creía que estas drogas actúan selectivamente sobre determinados territorios nerviosos, pero existen evidencias de que su acción se generaliza a todo el sistema nervioso central; sin embargo, parece que la corteza cerebral y el sistema reticular son más sensibles y que los centros bulbares son los más resistentes.

Duración del efecto. — Varía con el tipo de barbitúrico usado, vía de administración, dosis, condiciones generales del individuo, etc. Teniendo en cuenta la duración del efecto se les puede agrupar en: a) barbitúricos de acción prolongada como el veronal, fenobarbital, neonal, etc., que son destruídos y eliminados lentamente. La acción de una dosis terapéutica dura 8 horas o más; b) barbitúricos de acción moderada como el pentobarbital, amital, pernoston, fanodormo, etc.; c) de acción rápida como el seconal, soneril, etc. y d) de acción ultrarrápida, que son metabolizados en muy corto tiempo siendo muy breve la duración de su efecto: entre ellos se encuentran los tiobarbitúricos como el pentotal, evipan y kemital.

Acciones

Sobre el sistema nervioso. — Deprimen el sistema nervioso central. Esta acción es fundamentalmente la misma para los diversos compuestos de la serie, existiendo diferencias en lo que se refiere a período de latencia, intensidad y duración del efecto. Sin embargo, algunos compuestos son empleados en medicina con fines específicos, como los tiobarbitúricos que son usados exclusivamente como anestésicos generales, y otros que son empleados preferentemente como anticonvulsivantes.

El grado de depresión que ejercen no sólo varía con la naturaleza del producto sino de persona a persona, y aun en una misma persona, según el grado de excitabilidad de su sistema nervioso; así por ejemplo, 100 mgr. de nembutal generalmente producen sueño, pero esta dosis puede ser excesiva para un individuo deprimido, cansado o somnoliento, así como puede resultar ineficaz en uno sobreexcitado o intoxicado con cafeína, bencedrina, cocaína u otras drogas.

El grado de depresión que producen los barbitúricos depende también de la dosis, vía de administración y velocidad de absorción. Por lo general, dosis pequeñas (0.03 gr.) por vía oral producen efectos sedantes, dosis medias (0.06 — 0.10gr.) por la misma vía, producen sueño, y dosis algo mayores por vía endovenosa producen anestesia general. Dosis elevadas pueden producir coma y aún la muerte. Naturalmente que a la anestesia, coma y muerte también se puede llegar usando la vía oral, siempre que se administre la droga en dosis suficientes.

Dosis elevadas deprimen el centro respiratorio y los centros vasoconstrictores. En la intoxicación barbitúrica la depresión puede ser tan intensa que produce la muerte por asfixia o shock, pero a dosis terapéuticas, estas acciones son casi insignificantes. Dosis pequeñas de barbitúricos deprimen ligeramente las neuronas internunciales de la médula espinal, pero dosis altas producen una marcada depresión de los reflejos ósteotendinosos.

Los barbitúricos carecen de efecto analgésico. Dosis sedantes o hipnóticas no afectan la percepción del dolor, sin embargo sinergizan la acción analgésica de drogas como la aspirina, piramidón, etc., porque disminuyen el estado emocional del paciente, que de por sí contribuye a exagerar la percepción del dolor.

También actúan depresivamente sobre los nervios periféricos y sistema nervioso vegetativo. Así, deprimen los reflejos vasomotores que parten del seno carotídeo; igualmente, deprimen los reflejos sonoaórticos y modifican la acción periférica cardíaca del vago.

Aparato cardiovascular. — Dosis terapéuticas no ejercen acción sobre el miocardio; pero dosis elevadas disminuyen la frecuencia y energía de las contracciones del corazón aislado. En el hombre no es posible alcanzar estas concentraciones, porque antes se paraliza la respiración. En general, las dosis usuales de barbitúricos por vía oral no afectan el sistema cardiovascular, pero la inyección endovenosa produce caída transitoria de la presión arterial, tal ocurre por ejemplo durante la anestesia general por pentotal. Dosis elevadas deprimen marcadamente el centro vasomotor, produciendo vasodilatación periférica, hipotensión arterial y aumento de la permeabilidad de los vasos periféricos y cerebrales, por lo que su uso está contraindicado en los casos de edema cerebral.

Aparato respiratorio. — Dosis terapéuticas tampoco deprimen mayormente la respiración y en todo caso la depresión es comparable a la que ocurre durante el sueño normal. Dosis elevadas producen una progresiva disminución de la frecuencia y profundidad de la respiración. Este efecto es reforzado por la administración conjunta de morfina y constituye el mayor peligro en los casos de intoxicación aguda.

Un hecho que debe tenerse en cuenta es que una dosis tóxica de barbitúricos deprime y paraliza la respiración mucho antes de que el sistema cardiovascular sea suficientemente afectado; de ahí que la muerte en estos casos obedezca a falla respiratoria.

En la anestesia barbitúrica puede producirse hipo, laringoespasmo y tos, y durante la intoxicación aguda puede producirse, además, edema pulmonar en el primer momento y neumonía hipostática después.

Aparato gastrointestinal. — Los barbitúricos disminuyen el tono y amplitud de las contracciones de la musculatura gastrointestinal, lo que puede ser demostrado en animales y en segmentos aislados de intestino. A pesar de esta acción, dosis hipnóticas no alteran significativamente el tránsito gastrointestinal en el hombre, aunque la secreción gástrica parece ser un tanto deprimida.

Hígado. — El hígado juega un papel de gran importancia en el metabolismo de muchos barbitúricos, y aunque es un hecho generalmente aceptado que dosis hipnóticas de estas drogas no alteran las funciones del hígado sano,

es evidente que en las intoxicaciones por barbitúricos se puede observar ictericia y que las enfermedades hepáticas se agravan con la administración de estos productos.

Aparato urinario. — A dosis hipnóticas o sedantes, los barbitúricos no ejercen ningún efecto sobre los riñones, diuresis, ni sobre el tono vesical. A dosis anestésicas deprimen la diuresis tanto por hipotensión arterial y vasoconstricción renal cuanto por aumento en la producción de hormona antidiurética del lóbulo posterior de la hipófisis.

Durante la intoxicación aguda es frecuente que se presente severa oliguria y aun anuria, lo que retarda la eliminación de estos productos y prolonga el estado de intoxicación.

El metabolismo basal y temperatura corporal. — Dosis hipnóticas, deprimen muy ligeramente el metabolismo basal. Sin embargo, la temperatura corporal puede disminuir ligeramente, debido a que el efecto sedante redunda en reposo y en menor actividad muscular.

Sangre y órganos hematopoyéticos. — Dosis terapéuticas de barbitúricos no producen modificaciones de importancia sobre los elementos figurados de la sangre, ni sobre los órganos hematopoyéticos. Sobre la glicemia, ejercen efectos inconstantes. La ocurrencia de hiperglicemia que es la más frecuente modificación sanguínea, depende de factores como especie animal, tipo de barbitúrico usado, dosis, vía de administración, etc. En la anestesia general prolongada, puede descender la glicemia debido a disminución de la glicogenolisis hepática.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y ELIMINACIÓN. DOSIS. — Los barbitúricos pueden ser administrados por las vías oral, endovenosa, intramuscular y rectal. La vía oral es la más frecuentemente empleada porque ofrece las ventajas de facilidad y seguridad en su administración. Es la forma de elección usada con fines hipnóticos y sedantes. En enfermos agitados, en los que se requiere una acción más o menos rápida, se emplea la vía intramuscular. La vía endovenosa se reserva para casos mucho más urgentes y principalmente para producir anestesia general. Por último, la vía rectal se utiliza en Pediatría y en la anestesia basal.

Una vez absorbidos, los barbitúricos son uniformemente distribuídos en los tejidos, aunque es posible encontrar mayores concentraciones en el hígado y riñones. El hígado es el órgano donde principalmente se lleva a cabo la detoxificación.

La vía de excreción más importante es la renal. Por el riñón se eliminan tanto los barbitúricos como los productos de su metabolismo. Es por esto que en las personas con funcionamiento renal insuficiente, se retarda la eliminación y se prolonga el efecto pudiendo sobrevenir incluso síntomas tóxicos.

Las dosis en que se administran los barbitúricos dependen de la persona, de los fines con que se les usa, de la vía de administración etc. Puede decirse, sin embargo, que los barbitúricos más frecuentemente usados como hipnóticos se prescriben a dosis variables entre 0.10 y 0.15 gr. Como sedantes se emplean cada tres o cuatro horas a razón de 0.03 a 0.04 gr. por vez.

En la anestesia general humana se usan los barbitúricos ultrarrápidos a dosis que varían entre 0.50 y 1.50 gr. de acuerdo con la naturaleza del paciente y la duración de la intervención quirúrgica.

Idiosincracia, tolerancia y adicción. — En algunas personas los barbitúricos producen reacciones anormales calificables como idiosincrásicas. Este fenómeno puede ser constitucional y ocurrir desde la primera vez, o aparecer en el curso de la repetida administración de estas drogas. Hay personas en quienes los barbitúricos producen malestar, laxitud, cefalea, inclusive vómitos y diarrea, mialgias, artralgias y en casos de marcada idiosincrasia, intranquilidad, excitación, delirio y alucinaciones. En los pacientes neuróticos pueden producir intranquilidad y excitación, en vez de la esperada sedación e hipnosis. En el curso de tratamientos prolongados suelen ocurrir reacciones de carácter alérgico como erupciones de la piel de tipo urticaria y, algunas veces, dermatitis exfoliativa.

Es un hecho comprobado que el uso continuo y prolongado de barbitúricos desarrolla tolerancia y adicción. Tatum y recientemente Isbell han demostrado este fenómeno experimentalmente en perros. Aunque con poca frecuencia, se han registrado personas adictas que toleran dosis elevadas de barbitúricos, y en quienes la supresión brusca de la droga ha producido severos síntomas de abstinencia y en algunos casos, la muerte. La tolerancia se pierde rápidamente al suspender la administración de estas drogas.

Aplicaciones terapéuticas. — Seguramente que entre todos los neurodepresores, los barbitúricos son los que tienen campo más amplio de aplicaciones. Se les usa con múltiples fines; los principales son los siguientes :

Como hipnóticos — Los barbitúricos son profusamente empleados para contrarrestar el insomnio de carácter nervioso; pero, como es natural, sólo actúan sintomáticamente. Su uso debe ser temporal y el médico debe tratar de encontrar la verdadera causa del insomnio.

El barbitúrico a elegir depende del tipo de insomnio que sufre el paciente. En aquéllos que tienen dificultad para conciliar el sueño, pero que una vez logrado duermen hasta el amanecer, debe administrarse un barbitúrico de acción inmediata y de breve duración como el secobarbital. En los que no tienen dificultad para iniciar el sueño pero que despiertan precozmente debe emplearse un barbitúrico de acción un tanto prolongada, como el nembutal. En los casos en que se desee producir sueño de más larga duración puede usarse el fenobarbital.

Como sedantes. — Como sedantes, los barbitúricos ofrecen ventajas sobre los bromuros y drogas similares. Mientras que para obtener una completa sedación con los bromuros es preciso administrarlos durante 48 ó más horas y el grado de sedación que producen no es fácilmente controlable, pudiendo persistir por largo tiempo, con los barbitúricos se puede controlar con relativa facilidad la rapidez, intensidad y duración de la acción, mediante el fraccionamiento de una dosis hipnótica en 3 ó 4 partes que se dan a intervalos proporcionales a lo largo del día. Sin embargo, el uso de los barbitúricos no debe prolongarse indefinidamente, en particular en las personas con fondo neuropático, porque, como hemos visto, pueden producir adicción.

Se les usa frecuentemente en los estados de tensión nerviosa, ansiedad, crisis emocionales, hipertensión arterial, disturbios gastroentéricos de origen nervioso, hipertiroidismo (aunque en algunos hipertiroideos el efecto puede ser contraproducente), delirium tremens; síndrome de abstinencia en los toxicómanos, particularmente en los adictos a la morfina o sucedáneos.

Como anticonvulsivantes. — Es perfectamente conocida la eficacia de los barbitúricos en el control de las convulsiones producidas por drogas como la estricnina, picrotoxina, cocaína, pentametilentetrazol, etc. Igualmente es eficaz en las convulsiones del tétanos, eclampsia, hemorragia cerebral y epilepsia.

Muchas veces es preciso iniciar el tratamiento con la inyección endovenosa de barbitúricos de acción ultrarrápida con lo que se obtienen efectos inmediatos. Después debe continuarse con la inyección intramuscular de barbitúricos de acción prolongada. Por último, cuando el estado del paciente lo permite, se debe usar la vía oral.

En anestesiología. — Los barbitúricos son extensamente usados como anestésicos generales; igualmente se les emplea en la medicación preanestésica y como anestésicos basales. Su período de inducción es muy breve, pero tienen la desventaja de deprimir el centro respiratorio y no producir buena relajación muscular.

En Neuropsiquiatría. — Los barbitúricos son extensamente usados en Neuropsiquiatría como sedantes, hipnóticos y anticonvulsivantes. Además, la inyección endovenosa de seconal, pentotal, etc., es empleada en el narcoanálisis, método que tiene por objeto suprimir las inhibiciones de algunos pacientes psiquiátricos, permitiendo la exteriorización de conflictos reprimidos, lo que aporta datos valiosos para el historial del enfermo y la orientación terapéutica del médico.

También están indicados los barbitúricos como coadyuvantes en el tratamiento del hipertiroidismo, corea, histeria, neurastenia, etc. y otros procesos en los que se requiere supresión de la excitación y nerviosismo. Igualmente como sinergistas de los analgésicos en el tratamiento del dolor.

Contraindicaciones. — Pese a las notables ventajas que ofrecen los barbitúricos sobre otros neurodepresores, su uso debe ser controlado y previa indicación médica. Existen varias condiciones en que están contraindicados; tal ocurre en la insuficiencia renal, en que debido a un defecto de eliminación su acción puede prolongarse demasiado. Igualmente, la insuficiencia hepática puede resultar agravada, y en los pacientes idiosincrásicos pueden desencadenar accidentes de tipo alérgico.

La prolongada administración de barbitúricos a personas psiconeuróticas o con anormalidades afines puede conducir a la toxicomanía. Por último, los pacientes con diabetes, enfermedad de Addison, hipertiroidismo, etc., no toleran bien los barbitúricos.

Intoxicación aguda. — Puede ocurrir accidentalmente sea por equívoco o como consecuencia del empleo inmoderado de estas drogas, aunque más frecuentemente obedece a móviles suicidas o a sobredosificación en la anestesia general. Es muy lamentable que no en todos los países se observe el control necesario en el expendio de estas drogas y que su adquisición esté al alcance de cualquier persona sin el requisito de presentación de la receta médica correspondiente.

El diagnóstico de intoxicación aguda se establece generalmente a base de la sintomatología y cuando es posible mediante la deteccción de la droga en sangre, orina, jugo gástrico o tejidos. La respiración se deprime mucho antes que el aparato cardiovascular resulte afectado. Los reflejos espinales se deprimen en grado proporcional a la intensidad de la intoxicación. El reflejo fotomotor casi no se modifica y el diámetro pupilar puede estar aumentado o dis-

minuído. La temperatura corporal disminuye, lo mismo que la diuresis, y los tegumentos toman una coloración cianótica. Si la profundidad de la intoxicación avanza, se llega al coma y aún a la muerte.

El tratamiento de la intoxicación aguda debe estar dirigido principalmente a mantener la respiración dentro de condiciones adecuadas. Con este fin deben usarse neuroestimulantes del tipo de la estricnina, cafeína, efedrina, bencedrina, niketamida, picrotoxina o pentametilentetrazol. A juzgar por los resultados de las experiencias en animales, parece que las drogas que mejores resultados producen son el pentametilentetrazol y la picrotoxina.

Al iniciar el tratamiento es conveniente tener una idea del grado de depresión del paciente. Hay que informarse de las condiciones de la presión arterial, respiración, pulso, reflejos espinales, etc., aunque no siempre se consigue con ello la justa medida de lo que se busca. Mejor aun resulta la inyección endovenosa de 4 a 5 cc. de la solución al 10% de pentametilentetrazol. Si después de esta inyección se advierten reactivación de los reflejos y cierta actividad voluntaria, el enfermo sólo requiere tratamiento sintomático. Si no se observan estas reacciones, se debe instituir tratamiento específico con una de las drogas que acabamos de enumerar.

Generalmente, se empieza con pentametilentetrazol en inyecciones endovenosas de 5 cc. cada 10 ó 15 minutos, porque aunque esta droga tiene efectos inmediatos, éstos desaparecen rápidamente. A medida que mejoran las condiciones del paciente se disminuye la dosis y se alargan los intervalos entre una y otra inyección.

La picrotoxina tiene un período de latencia mayor, en cambio la duración del efecto es más prolongada, por lo que se le indica en las intoxicaciones por barbitúricos de acción prolongada. En cuanto a las dosis de picrotoxina, se han propuesto muchos esquemas a seguir. Parece que el que mejores resultados da consiste en inyectar primero 6 mg. y a los 15 minutos, 9 mg.; a la media hora, 12 mg. y a los 45 minutos, 15 mg., dosis ésta que se seguirá inyectando a intervalos de un cuarto de hora hasta que los reflejos espinales tiendan a recuperarse y aparezca cierta motilidad voluntaria.

Cuando se elige la anfetamina se debe iniciar el tratamiento con la dosis endovenosa de 40 mgr. y continuar administrando 20 mgr. por la misma vía cada media hora, ó 50 a 100 mgr. intramuscularmente cada hora. A medida que se aproxima la recuperación se debe distanciar el intervalo entre inyección e inyección.

La niketamida se recomienda a la dosis de 5 a 10 cc. de la solución al 25% a intervalos de 15 a 20 minutos, pero los resultados que se obtienen no son tan satisfactorios como con el pentametilentetrazol o la picrotoxina.

Antes se utilizó la estricnina, pero debido a su eliminación retardada y a que actúa más directamente sobre la médula espinal que sobre los centros superiores resulta menos ventajosa que las drogas que acabamos de considerar.

Sea cual sea la droga que se use, es preciso ir controlando sus efectos para suspender el tratamiento en el momento más oportuno y no llegar a la inconveniente sobredosificación por neuroestimulantes. Si tal cosa llega a ocurrir se debe proceder a la inyección de pequeñas dosis de un barbitúrico de acción ultrarrápida. Además del empleo de neuroestimulantes, hasta donde es posible se debe impedir la absorción y facilitar la eliminación del barbitúrico. Con tal fin se debe proceder al lavado gástrico y a la inyección endovenosa de 3 a 5 litros de solución salina glucosada para favorecer la eliminación por la orina.

En los casos de severa depresión respiratoria se debe proceder a la respiración artificial por maniobras externas o si es preciso a la intubación traqueal. Para favorecer la oxigenación, el paciente debe respirar una mezcla de O_2 y CO_2.

Debe prevenirse las infecciones del aparato respiratorio mediante el empleo de antibióticos; y en caso de shock proceder al tratamiento correspondiente.

Igualmente conviene mantener permeables las vías respiratorias y evitar la neumonía hipostática y la formación de escaras mediante el cambio periódico de posición del paciente.

INTOXICACIÓN CRÓNICA. — La intoxicación crónica por barbitúricos (barbiturismo) es una condición que se viene intensificando día a día, particularmente entre psicópatas, alcohólicos o toxicómanos. En algunas personas se desarrolla también por el consumo prolongado de cantidades crecientes de estas drogas, con fines sedantes o hipnóticos.

Como ya lo hemos dicho, los barbitúricos llegan a desarrollar tolerancia y dependencia psíquica y física. Tatum, Seevers, Isbell y otros han podido producir el barbiturismo experimental en perros mediante la administración oral de estas drogas durante algunos meses. La supresión del barbitúrico dio lugar a severo síndrome de abstinencia con excitación y convulsiones. En el hombre, la dosis diaria capaz de producir adicción es variable, pero de todos modos está muy por encima de la dosis sedante o hipnótica. El síndrome de abstinencia en el hombre se traduce por sensación de debilidad, anorexia, taquicardia, náuseas, vómitos, fiebre, irritabilidad, y, a medida que pasa el tiempo, excitabilidad que se acentúa hasta que aparecen convulsiones epileptiformes. La intensidad de los síntomas decrece después de la primera semana, y, en caso de no surgir ninguna complicación, un mes después el enfermo se encuentra recuperado. Isbell y Fraser han señalado casos de muerte durante el síndrome de abstinencia, pese a que los pacientes recibieron amobarbital endovenosamente.

El tratamiento se basa en la reducción paulatina de la dosis hasta la completa supresión y, al igual que en otras toxicomanías, en el empleo de psicoterapia y cura de rehabilitación.

DROGAS ATARAXICAS

Las drogas ataráxicas o tranquilizadoras son un conjunto de fármacos introducidos recientemente en medicina (particularmente en la clínica psiquiátrica), cuya principal acción es disminuir la actividad motora, calmar los estados emocionales, reducir la hostilidad, los estados de ansiedad y, en general, la excitabilidad del sistema nervioso a todos los estímulos externos, produciendo quietud y ligera somnolencia. A diferencia de los barbitúricos y otros sedantes usuales, los ataráxicos calman a los pacientes emocionalmente perturbados o agitados sin producirles gran somnolencia, obnubilación de la conciencia, ni torpeza mental.

Los ataráxicos han adquirido en poco tiempo gran importancia en Psiquiatría para el tratamiento de psicosis y neurosis, y aunque no hay evidencia clínica de que modifiquen el contenido ideacional en las psicosis, ni aún en las psiconeurosis, es evidente que disminuyen el estado de tensión emocional y que modifican favorablemente las alteraciones de la conducta. Con el empleo de ataráxicos, los enfermos se tranquilizan, se tornan cooperativos, pueden

adaptarse satisfactoriamente al medio familiar, muchos de ellos pueden ser tratados sin necesidad de hospitalización y por lo menos la rehabilitación funcional parcial es aún posible en aquellos casos en que no se puede obtener la curación. Hasta hace poco tiempo las psicosis se trataban solamente por electroshock, coma insulínico y cuidados psiquiátricos; pero, si bien es cierto que los ataráxicos no han eliminado estos tipos de tratamiento, los han limitado notablemente.

Además de su empleo en los hospitales para enfermos mentales, las drogas tranquilizantes tienen amplia aplicación en la práctica médica general en el tratamiento de las neurosis, especialmente en aquéllas cuyo trastorno es expresión de ansiedad, tensión y temor. Son también de gran valor para prevenir y dominar la nerviosidad, la tensión y aún la excitación psicomotora que se presentan en los síndromes de abstinencia del alcoholismo crónico y de adicción a estupefacientes.

CLORPROMAZINA

Es una droga químicamente relacionada con el fenergán, pero sólo posee discretos efectos antihistamínicos. Su nombre químico es 2-cloro-gama-10-(3-dimetil-amino-propil) fenotiazina, y se le conoce con los nombres comerciales de Largactil, Thorazina, Promazil, etc.

Actúa sobre los centros neuronales altos del diencéfalo, hipotálamo y la sustancia reticular ; afecta los centros que controlan el vómito, la regulación del calor, el sueño, el tono vasomotor, la secreción del lóbulo anterior de la hipófisis y el estado emocional. El mecanismo de su acción tranquilizante no está completamente dilucidado. A dosis adecuadas tranquiliza a los pacientes psiquiátricos en estado de excitación, suprime su agresividad, y les produce una actitud de resignación sin ocasionar trastornos emocionales ni obnubilación de la conciencia. Tiene importante efecto antishock, antiemético y antiadrenérgico; y potencia la acción de los anestésicos, analgésicos, alcohol y neurodepresores en general.

A dosis altas, la clorpromazina puede originar síncope, inestabilidad en la marcha, sensación de frío y lentitud en los movimientos. Sus efectos secundarios más serios son la ictericia (que parece ser de tipo obstructivo y no por lesión hepatocelular) y un síndrome semejante al parkinsonismo, fenómenos que pasan sin dejar efectos residuales cuando se suspende la medicación.

Por su acción tranquilizadora se le utiliza en el tratamiento de las neurosis, especialmente de aquéllas cuyos trastornos se traducen por ansiedad, tensión o temor ; y en ciertos tipos de desórdenes psiquiátricos para controlar la excitación psicomotora y como un substituto de la convulsoterapia. Se le emplea también para prevenir la excitación que se presenta en los alcohólicos crónicos cuando se les suprime bruscamente la ingestión de alcohol y, con igual objeto, para controlar el síndrome de abstinencia producido por la adicción a otras drogas. Por último, tiene gran importancia en el tratamiento del hipo y del vómito.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. — La clorpromazina puede administrarse por vía intramuscular y oral. La dosis es muy variable y depende de cada paciente y del tipo de enfermedad a tratar. La dosis media diaria oscila entre 100 y 200 miligramos, aunque dosis tan altas como 800 a 1,500 mgr. y aun más han sido empleadas en algunos pacientes psiquiátricos. La dosis diaria se subdivide en subdosis que se administran a intervalos de 4 a 6 horas.

Otros derivados de la fenotiazina. — Se han estudiado otros derivados de la fenotiazina con el objeto de encontrar compuestos de acción tranquilizante igual o superior a la clorpromazina pero que posean menos efectos secundarios. Entre ellos, los mejor estudiados son la *promazina* y la *perfenazina.* En la promazina (Liranol) se ha suprimido el ion cloro de su molécula con lo que se supone que disminuye su toxicidad. Su nombre químico es 10-gama-dimetil-amino-propil fenotiazina. La promazina se ofrece bajo la forma de tabletas de 25 mg. y la dosis es semejante a la de la clorpromazina. La perfenazina (Trilafon) ó 1-(2-hidroxietil)-4- 3-(2-cloro-10-fenotiazinil) -propil-piperazina, tiene por vía oral una potencia terapéutica aproximadamente 5 a 6 veces mayor que la clorpromazina y este aumento en su potencia no se acompaña de un incremento en sus reacciones secundarias. Por su mayor potencia la dosis es menor y oscila entre 10 a 60 mg. diarios según el cuadro clínico a tratar. Se ofrece bajo la forma de tabletas de 2, 4 y 8 mg. cada una. Al igual que sucede con otras drogas de potente acción, siempre deben administrarse las dosis terapéuticas mínimas capaces de producir los resultados que se desean. La administración prolongada de una dosis en exceso de 24 mg. debe reservarse sólo para pacientes hospitalizados.

CLORPROMAZINA

PERFENAZINA

RESERPINA

La *Rauwolfia serpentina* es una trepadora de la familia de las apocináceas originaria de la India y países vecinos. (Nos volveremos a ocupar de ella en el capítulo dedicado al aparato cardiovascular.) Los polvos totales de las raíces de esta planta han sido empleados empíricamente desde hace varios siglos en el tratamiento de una diversidad de enfermedades, incluyendo mordeduras de serpientes y en especial, "en ciertos tipos de locura". La droga atrajo la atención clínica al demostrarse sus efectos sobre el aparato cardiovascular y al aislarse de ella varios alcaloides activos. Desde entonces ha venido empleándose como hipotensor especialmente en combinación con otros agentes hipotensores más potentes, y como droga tranquilizadora en pacientes psiquiátricos.

La rauwolfia contiene un gran número de alcaloides, pero la reserpina es el constituyente que produce el efecto tranquilizador más importante. Estructuralmente la reserpina se encuentra íntimamente relacionada con la yohimbina.

Para explicar el mecanismo de su acción tranquilizante se ha emitido la teoría de que está en relación con la serotonina cerebral. Normalmente la serotonina no se encuentra en estado libre sino ligado a otros componentes orgánicos y la reserpina parece que la libera de los depósitos orgánicos.

La reserpina no deprime la corteza cerebral ni causa confusión mental o somnolencia como los barbitúricos. Reduce principalmente la atención y la intensidad de las respuestas a los estímulos externos, y disminuye grandemente el pasaje de los impulsos nerviosos simpáticos hacia la periferia por acción depresora sobre la actividad diencefálica. Parece ejercer su acción principalmente en la región del tallo cerebral y en el hipotálamo.

Sus efectos secundarios incluyen aumento del apetito y de peso, obstrucción nasal, bradicardia, hipotensión arterial y aumento de la actividad gastrointestinal. En algunos pacientes se presentan nerviosidad y pesadillas. Se han señalado prurito y urticaria. En los pacientes con úlcera gastroduodenal se requiere gran cuidado si se administra la droga. Su empleo prolongado puede traer marcada depresión cuyo alivio requiere tratamiento con electroshock. Cuando se administra en pacientes esquizofrénicos, en combinación con electroshock, hay que poner gran cuidado, en vista de que prolonga el período de apnea que acompaña a la convulsión. Al igual que la clorpromazina, a dosis altas puede originar un síndrome de parkinsonismo.

Administración y dosis. — Es eficaz cuando se administra por vía oral o intramuscular. La dosis requerida depende del paciente y de la afección de que se trate. En pacientes muy agitados, a veces es necesario administrar una dosis intramuscular de 2.5 a 5 mg. seguida de 1 mg. dos veces al día por vía oral. En casos leves de tensión y ansiedad, resultan adecuadas las dosis diarias de 0.1 mg. a 1 mg.

Usos clínicos. — Se emplea extensamente en el tratamiento de las afecciones mentales y también como agente tranquilizante en pacientes ansiosos. Su indicación como droga hipotensora será estudiada en el capítulo correspondiente.

RESERPINA

MEPROBAMATO

Este compuesto (Ecuanil, Miltown, Apacil) se relaciona íntimamente con la Mefenesina. Su estructura química es más simple; es un carbamato que no tiene relación ni con la clorpromazina, ni reserpina y, desde el punto de vista farmacológico, difiere en muchos aspectos de estas últimas drogas.

El meprobamato deprime específicamente los reflejos espinales polisinápticos, produciendo relajación muscular e interrumpiendo las respuestas espasmolíticas al dolor, y en el cerebro produce una sincronización de las ondulaciones cerebrales. Por su efecto combinado relaja la tensión muscular y alivia la ansiedad.

Con excepción de la ligera somnolencia que produce no se han señalado efectos secundarios graves. Algunos pacientes pueden presentar reacciones de sensibilidad, tales como urticaria.

La droga se administra por vía oral y la dosis media diaria es de 1.200 gr. Se expende en tabletas de 400 mg. cada una.

El meprobamato como agente tranquilizante es de gran valor en el tratamiento de los casos de tensión y ansiedad. Ha demostrado utilidad también en el tratamiento de estados convulsivos, incluyendo el petit mal.

$$CH_3-CH_2-CH_2-C(CH_3)(CH_2-O-CO-NH_2)_2$$

MEPROBAMATO

AZACYCLONOL (Frenquel)

Químicamente es el clorhidrato de alfa (4-piperidil) benzidrol. Calma al paciente confuso, y es especialmente útil para dominar las alucinaciones en los esquizofrénicos. (Esta acción es casi específica de la droga). Impide la alucinosis experimentalmente inducida en personas normales por la dietilamida del ácido lisérgico (LSD).

La dosis para los esquizofrénicos es de 20 mg. oralmente tres veces al día. No se han señalado hasta ahora efectos adversos. Se recomienda no administrar la droga en la alucinosis senil, en los estados de depresión psicótica ni en los transtornos compulsivo-obsesivos.

DROGAS USADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

Todas las drogas capaces de deprimir el sistema nervioso central tienen en mayor o menor grado acción anticonvulsivante. Sin embargo, no todas pueden ser usadas racionalmente en el tratamiento de la epilepsia porque debido a su acción generalizada sobre el sistema nervioso, deprimen a la vez las funciones sensoriales. En consecuencia, los antiepilépticos ideales deben inhibir las descargas generalizadas y anormales del sistema nervioso, sin afectar mayormente el sensorio.

Las drogas capaces de deprimir las funciones motoras, también tienen aplicación importante en aquellas alteraciones del sistema nervioso central, caracterizadas por hipertonía o hiperkinesia involuntaria.

Desde muy antiguo se ha usado el beleño, el opio, la mandrágora, etc. como antiepilépticos, pero con resultados muy deficientes. A mediados del siglo pasado se introdujeron los bromuros con el mismo fin, pero poco después del descubrimiento de los barbitúricos se encontró que dosis moderadas de fenobarbital tienen acción anticonvulsiva; sin embargo, recién en 1938, gracias a los estudios de Merrit y Putnam, se inició una nueva etapa en la preparación de drogas de este tipo.

La epilepsia o "enfermedad sagrada" de la antigüedad, debe ser estimada como una disritmia cerebral. Se caracteriza por periódicos y transitorios ataques o cambios en el estado de conciencia, que pueden o no acompañarse de manifestaciones motoras o sensoriales. Como se ve, no se trata únicamente de simples fenómenos convulsivos de carácter motor.

Existen dos tipos fundamentales de epilepsia: 1. — *Sintomática*, que tiene como causa una lesión orgánica del cerebro como por ejemplo tumores, abscesos cerebrales, meningitis, cicatrices de traumatismos encéfalocraneanos, etc. El tratamiento se hace con antibióticos o quirúrgicamente, según el caso. 2. — *Idiopática o esencial*, en la que no es posible encontrar una causa orgánica.

La epilepsia puede presentarse en una extensa variedad de formas, pero de acuerdo con las manifestaciones físicas que acompañan al ataque puede ser clasificada en los siguientes grupos:

a) — *Gran Mal*. Es el tipo más frecuente de epilepsia. En el 50 por ciento de los casos, el ataque de "Gran Mal" es precedido de aura, o sea de síntomas premonitorios que anuncian el comienzo de la crisis y que pueden ser auditivos, visuales, parestésicos, etc. A continuación el paciente grita, pierde la conciencia, cae y entra en convulsiones que en un primer momento son tónicas (con rigidez muscular y extensión de los miembros) y enseguida, clónicas (movimientos desordenados en los que puede observarse cierta alternancia de flexiones y extensiones de los miembros). En tales condiciones el paciente puede morderse la lengua, defecar, orinar y expulsar espuma por la boca. Después de la crisis, que generalmente sólo dura uno o dos minutos, se recupera progresivamente, quedando en un primer momento confuso, somnoliento y con dolores generalizados.

Las drogas de mayor importancia en este desorden son la difenilhidantoína, fenobarbital, mesantoína y fenacemida. Se usa mucho la combinación de difenilhidantoína en dosis fraccionadas durante el día y fenobarbital por la noche.

b) — *Petit Mal o Pequeño Mal*. — En este tipo de epilepsia el enfermo puede presentar algunos movimientos de los ojos, cabeza o extremidades, pero lo más característico es la pérdida de la conciencia que dura de 15 a 30 segundos durante los cuales habla incoherentemente, sin saber lo que dice. Esta forma es más frecuente en los niños.

Como variantes del pequeño mal existen las formas: *aquinética* con relajación muscular, caída por breves segundos y rápida recuperación, y la forma *mioclónica* caracterizada por repentinas fibrilaciones de los músculos de los miembros y del tronco sin aparente pérdida de la conciencia. Este tipo dura breves segundos pero puede culminar en una crisis de gran mal.

La trimetadiona, mephobarbital y la parametadiona son las drogas de elección en esta forma de epilepsia. La parametadiona probablemente produce menos síntomas desagradables. La difenilhidantoína, que es efectiva en la supresión de los ataques de gran mal, puede aumentar la frecuencia de los ataques de petit mal.

c) — *Epilepsia psicomotora*. — En esta forma de epilepsia, lo más característico es un estado de amnesia que dura de 2 a 3 minutos, durante los cuales el paciente pierde su relación con el mundo que lo rodea pudiendo variar sus actos desde la iteración o repetición de movimientos estereotipados pero que aparentemente tienen un propósito, hasta violentos trastornos del com-

portamiento, con agresividad, rechazo de la ayuda que se le ofrece, etc. Frecuentemente esta forma está asociada a desórdenes psíquicos. De ahí su nombre.

La epilepsia psicomotora sigue en frecuencia al gran mal, al que frecuentemente está asociada. Es más resistente que las otras formas al tratamiento con drogas. En algunos casos da buenos resultados la difenilhidantoína o la mesantoína, pero la que actúa mejor aún es la fenacemida; no obstante de que en algunos casos agrava las manifestaciones psicóticas de la enfermedad.

d) — *Epilepsia focal o jacksoniana.* — Se caracteriza porque el enfermo, sin perder la conciencia, presenta contracciones musculares involuntarias, particularmente de la parte distal de un miembro superior o inferior. Estas contracciones tienden a comprometer otros segmentos del cuerpo hasta que sobreviene la pérdida de la conciencia y culmina una crisis de gran mal. En la forma focal pura, el paciente presenta contracciones musculares que no progresan; no pierde la conciencia, no cae y rápidamente se recupera.

Las drogas de elección en el gran mal son a la vez las que mejores resultados dan en la epilepsia jacksoniana. En algunos casos se obtienen buenos resultados con la extirpación quirúrgica del foco.

DROGAS USADAS EN LAS DIFERENTES FORMAS DE EPILEPSIA. — La mayoría de formas de epilepsia tienen origen desconocido y el tratamiento farmacológico, pese a ser efectivo, en muchos casos, constituye sólo una terapia paliativa o represiva. Haremos una breve descripción de las drogas que se usan aparentemente con mejores resultados en cada tipo de epilepsia; pero si se tiene en cuenta que un gran número de pacientes presentan síntomas que corresponden a más de una forma de epilepsia, se comprenderá que la elección de droga o combinación de drogas, y las dosis a usarse requiere especial consideración y puede depender de varios factores.

BARBITURICOS COMO ANTIEPILEPTICOS

Como lo habíamos anunciado en este capítulo nos ocuparemos nuevamente de los barbitúricos, pero solamente para referirnos a su importancia antiepiléptica.

FENOBARBITAL. — Entre todos los barbitúricos, el fenobarbital es prácticamente el único que posee acción anticonvulsivante a dosis escasamente hipnóticas. Sin embargo, también son de utilidad los barbitúricos de constitución química parecida, como el mefobarbital y el metharbital. El fenobarbital eleva el umbral convulsivante del electroshock y elimina la fase tónica de las convulsiones. Como antiepiléptico se le usa a la dosis de 0.03 a 0.10 gr. tres o cuatro veces al día. Muchos epilépticos toleran perfectamente estas dosis sin presentar manifestaciones indeseables. Sin embargo, en algunos pacientes pueden producir sedación y somnolencia. Con dosis mayores, la somnolencia se acentúa y pueden sobrevenir mareos, ataxia, etc. Su uso prolongado a dosis anticonvulsivantes no llega a desarrollar toxicomanía; no obstante, en los tratamientos crónicos no debe suspenderse bruscamente la administración de estas drogas, porque al desaparecer el estado depresivo del sistema nervioso pueden desencadenarse convulsiones a repetición. Los barbitúricos están indicados preferentemente en el gran mal, pero tienen tendencia a agravar los accesos psicomotores.

MEFOBARBITAL. — La potencia anticonvulsivante del mefobarbital es inferior a la del fenobarbital, pero se le puede usar a dosis algo mayores. Se afirma que su repetida administración no desarrolla tolerancia. Esta droga se absorbe lentamente y en el hígado se descompone dejando en libertad fenobarbital. Sus efectos parecen deberse en gran parte al fenobarbital liberado. Se le usa a dosis fraccionadas de 0.2 gr. a 0.8 gr. en 24 horas. Si las convulsiones son más frecuentes en la noche, es conveniente dar una sola dosis de 0.40 gr. al momento de acostarse. Los niños menores de 5 años de edad pueden recibir de 30 a 60 mg. al día.

Los síntomas de la intoxicación por mefobarbital y por fenobarbital son idénticos.

METHARBITAL. — También llamado Gemonil, tiene acciones muy parecidas a las del fenobarbital. Es demetilado en el hígado y convertido en barbital. Al igual que el mefobarbital, sus efectos sedantes son inferiores a los de otros anticonvulsivantes.

METHARBITAL

Es la droga más efectiva en la epilepsia mioclónica infantil y se le ha encontrado de utilidad en el tratamiento de ciertos casos de gran mal, en el control de las crisis asociadas a enfermedad orgánica cerebral, y, en combinación con otros anticonvulsivantes, en el tratamiento de otras formas de epilepsia. La dosis en el adulto es de 0.1 a 0.2 gr. tres veces al día. Durante su prolongada administración pueden aparecer efectos desagradables como mareo, somnolencia, irritabilidad, etc.

PRIMIDONA. (MISOLINA). — Tiene notables relaciones químicas con el fenobarbital, droga en la que es convertida durante su metabolismo. Parece que su potencia anticonvulsivante es algo inferior; sin embargo, es de importancia en el tratamiento del gran mal resistente a otros anticonvulsivantes. Existen evidencias de que también es de utilidad en la epilepsia focal y en la psicomotora. Tiene tendencia a producir náuseas, diarreas, mareos, vértigos, somnolencia y dificultad para concentrar la atención. Por lo general, estos síntomas se presentan al inicio del tratamiento, pero no son graves, y desaparecen después de 3 ó 4 días sin necesidad de suspender la medicación. Cuando las dosis son muy altas, se agrega ataxia, trastornos de la palabra y rash cutáneo.

PRIMIDONA

La dosis diaria varía entre 0.25 y 0.50 gr. tres veces al día. Es conveniente empezar el tratamiento con dosis pequeñas, con el objeto de probar la tolerancia del enfermo.

DERIVADOS DE LA HIDANTOINA

Existen varios derivados de la hidantoína, con importantes propiedades anticonvulsivantes. La 5,5 feniletil-hidantoína, más conocida como nirvanol, fue la primera droga de esta serie utilizada en Medicina como sedante, pero debido a su marcada toxicidad ha sido abandonada. Suerte semejante ha corrido el fetenilato de sodio o thiantoína. Los derivados de la hidantoína usados actualmente son la difenilhidantoína o dilantin y la 3-metil-5-etil-5-fenil hidantoína o mesantoína.

DIFENILHIDANTOINA, DILANTIN O EPAMIN. — A dosis terapéuticas la difenilhidantoína está desprovista de acciones sobre otros órganos que no sea el sistema nervioso central, por lo cual se le usa exclusivamente en el tratamiento de disritmias cerebrales. Es seguramente entre las drogas antiepilépticas la que reúne condiciones que más se aproximan a las ideales, porque a la vez que está provista de marcada acción anticonvulsivante ejerce muy poco efecto sedativo; y aun a dosis tóxicas carece de efecto hipnótico, pudiendo más bien producir excitación.

El epamin o dilantin fue estudiado ampliamente e introducido en Medicina como antiepiléptico por Merritt y Putnam en 1938. En realidad, desde varios años antes, Arthur Dox de Parke Davis & Co., había sintetizado este producto en su intento de obtener hipnóticos más potentes y menos tóxicos, pero su acción anticonvulsivante pasó inadvertida por mucho tiempo.

A diferencia de los barbitúricos, la difenilhidantoína no es un anticonvulsivante general, por lo que resulta ineficaz en tratamientos de urgencia de intoxicaciones por estricnina, cocaína, picrotoxina o drogas similares. Tampoco actúa contra las convulsiones del tetanos, eclampsia, etc.

La inyección endovenosa de dilantin produce marcado efecto tóxico pero no ocurre lo mismo cuando se le administra oralmente, motivo por el que sólo se usa esta vía. Es absorbido con rapidez por el tracto intestinal, siendo casi completamente metabolizado por el organismo y excretado por la orina en forma conjugada. La dosis para adultos es de 0.20 a 0.30 gr. al día, pudiendo alcanzarse hasta 0.60 gr. al día si es necesario y la susceptibilidad del paciente lo permite. Es difícil que se produzca la intoxicación aguda por dilantin debido a que la dosis letal por vía oral es más o menos 20 veces mayor que la dosis terapéutica.

DIFENILHIDANTOINA

Debido a su marcada alcalinidad, los pacientes que toman la droga por mucho tiempo y a dosis por encima de 0.60 gr. pueden sufrir de náuseas, vómitos y dolor epigástrico. También pueden presentar nistagmus, diplopia, insomnio, irritabilidad, fiebre, ataxia, incoordinación muscular, dificultad respiratoria, apatía, psicosis, etc. En el 5 a 10% de pacientes pueden aparecer en los primeros días de tratamiento reacciones cutáneas del tipo del rash escarlatiniforme o morbiliforme, que desaparecen pronto, aunque se prosiga la administración de la droga. Sin embargo, hay casos en que el rash se acompaña de edema de la laringe y tejidos linfáticos, lo cual demanda la suspensión de la droga y tratamiento adecuado.

En los niños y personas jóvenes es frecuente que el tratamiento prolongado por dilantin produzca hiperplasia gingival como consecuencia de una lenta pero progresiva proliferación de los capilares y tejido conjuntivo de las encías. Todos estos síntomas desaparecen lentamente al suspender el tratamiento.

El dilantin produce muy buenos resultados en un alto porcentaje de enfermos de gran mal epiléptico, pero puede agravar las crisis de petit mal. Este fenómeno debe tenerse presente sobre todo cuando se trata de niños, en los que es frecuente la asociación de ambos tipos de epilepsia. En cambio, es la droga de elección cuando coexiste el gran mal con formas psicomotoras.

MESANTOINA. — La mesantoína o fenantoína es un derivado de la hidantoína. Fue introducido en Medicina en 1945. Se usa la forma racémica. Tiene efectos anticonvulsivantes a la vez que sedativos y a dosis algo mayores produce anestesia general en los ratones. Al igual que el dilantin, acorta la fase tónica de las convulsiones.

Se le administra por vía oral a dosis variables entre 0.2 y 0.6 gr. al día en los adultos y de 0.1 a 0.4 gr. en los niños. Es rápidamente absorbida en el tracto intestinal y metabolizada en el hígado dando lugar a la aparición de 5-fenil-5-etil-hidantoína (nirvanol) que es excretado inmodificado por la orina. Se estima, en consecuencia, que los efectos de la mesantoína son debidos al nirvanol.

MESANTOINA

Los principales síntomas de la intoxicación son : incordinación motora, ataxia, depresión respiratoria, coma y muerte.

En el tratamiento prolongado, aunque tiene menor tendencia que el dilantin a producir hiperplasia gingival, puede presentarse somnolencia, nistagmus, diplopia, ataxia, confusión mental y depresión de la médula ósea con agranulocitosis y anemia aplástica.

La tridiona y paradiona ejercen efecto semejante sobre los órganos hematopoyéticos por lo que no se les debe asociar a la mesantoína, para así evitar el sinergismo de la acción tóxica.

Además, pueden ocurrir fenómenos de hipersensibilidad cruzada con otras hidantoinas. Durante el tratamiento con mesantoína es indispensable practicar en el paciente un examen físico y de laboratorio cuando menos una vez al mes y debe suspenderse la administración de la droga si el número de granulocitos o de plaquetas disminuye, así como al advertirse evidencias de anemia.

En un 20 por ciento de pacientes, la mesantoína produce excesiva sedación. Si aparece somnolencia de grado marcado es conveniente administrar conjuntamente con la droga, pequeñas dosis de anfetamina.

La mesantoína es usada para el control del gran mal, epilepsia psicomotora y epilepsia jacksoniana. No precipita las crisis de petit mal, y en algunos casos las controla. La conducta y ciertos aspectos de la personalidad del epiléptico se benefician con la mesantoína, aun en los casos en que el control de las convulsiones no es óptimo.

PHETHENILATO. — El phethenilato, conocido comercialmente como Tiatoína, es un buen anticonvulsivante, pero tiene el inconveniente de su marcada toxicidad.

Se le usa por vía oral. Da buenos resultados en el control del petit mal, gran mal y epilepsia psicomotora. Por lo general, la dosis para el adulto es de 0.13 gr. tres a cuatro veces al día. Al igual que la hidantoína su uso prolongado puede producir gingivitis, dermatitis, depresión de las funciones hematopoyéticas, vértigos, ataxia y daño hepático.

PEGANONE. — (3-etil-5-fenilhidantoinato de sodio) Es una droga recientemente introducida en terapéutica, que está demostrando ser de gran utilidad en el tratamiento del gran mal, así como en el control de las crisis psicomotoras.

Es muy poco tóxica, habiéndose señalado solamente rash cutáneo y ardor epigástrico como efectos indeseables. Puede usársele en combinación con otros anticonvulsivantes aunque cuando se le asocia al phenurone, puede exacerbar tendencias paranoides. El peganone no normaliza los trazados encefalográficos y no es efectiva en el control del pequeño mal.

CELONTIN. — (Methsuximida) Es una droga efectiva tanto en la epilepsia psicomotora como en el petit mal. Aunque su acción es menor que la del dilantin y phenurone en el control de las crisis psicomotoras, es un buen coadyuvante cuando estas drogas por sí solas resultan inefectivas. A dosis altas puede producir confusión y depresión, y aunque se han señalado pocos casos de alteraciones hemáticas es conveniente el control periódico de la fórmula sanguínea. Se expende en forma de cápsulas de 0.30 gr. de las que se administran 2 ó 3 al día.

MILONTIN. — (Metil-fenil-suxinimida) químicamente relacionada con el celontín, tiene importancia en el control de las crisis del petit mal, particularmente cuando son debidas a enfermedades cerebrales orgánicas. Tiene la desventaja de que con frecuencia da lugar a ataxia, mareos y náuseas, habiéndosele atribuído también efecto nefrotóxico. La dosis varía entre 0.30 a 0.60 gr. dos a tres veces al día.

MEPROBAMATO. — Esta droga ha dado buenos resultados en el tratamiento del petit mal. Aunque su actividad es menor que la de la tridiona, tiene la ventaja de ser poco tóxica y no precisar el empleo de retardadores porque su acción dura de 3 a 5 horas. No es sinergista de las dionas y a diferencia de éstas no modifica el electroencéfalograma. Posiblemente actúa reduciendo la tensión emocional y suprimiendo de esta manera los mecanismos desencadenantes de las crisis del pequeño mal. Para muchos, en el momento actual, es la droga de elección en este tipo de epilepsia. Sin embargo, tiene tendencia a precipitar o agravar las crisis de gran mal. Con fines antiepilépticos se le emplea a la dosis de 100 a 800 mg. 2 a 4 veces al día.

DERIVADOS DE LA OXAZOLIDINA -2-4-DIONA

Richard y Everett, buscando nuevas drogas analgésicas, encontraron en 1944 que compuestos con estructura de las oxazolidina-dionas, además de poseer tal acción, están provistas de efecto sedante. A continuación se les ensayó en el tratamiento de la epilepsia y se obtuvieron buenos resultados en el petit mal. Sin embargo, tienen el inconveniente de que en algunos casos controlan el petit mal pero agravan las crisis del gran mal, razón por la que casi siempre se les administra asociadas al fenobarbital o al dilantin.

TRIMETHADIONA o TRIDIONA. — La trimethadiona es un buen anticonvulsivante. Se le emplea con gran éxito en el tratamiento del petit mal; también es útil en ciertas formas mioclónicas y aquinéticas de la epilepsia. Se le administra por vía oral a la dosis de 0.9 a 2.1 gr. al día, o sea de 3 a 7 cápsulas de 0.30 gr. En los niños, la dosis es de 1 a 3 cápsulas diarias. No se le debe asociar a la mesantoína porque se acentúa el efecto depresor sobre la médula ósea. A grandes dosis produce somnelencia, ataxia, depresión respiratoria, coma y muerte. En los tratamientos de larga duración se puede presentar rash acneiforme, náuseas, vómitos, fotofobia y depresión de los órganos hematopoyéticos, habiéndose presentado algunos casos de agranulocitosis.

TRIMETHADIONA PARAMETHADIONA

PARAMETHADIONA (PARADIONA). — Esta droga tiene efectos y aplicaciones semejantes a los de la trimethadiona. Parece que tiene menor tendencia a agravar las crisis de gran mal. Produce fotofobia y rash cutáneo con menos frecuencia que la trimethadiona y es de utilidad en algunos pacientes en que esta droga fracasa. Se le administra tres veces al día. En los niños, a razón de 0.10 a 0.20 gr. por vez, y en los adultos, 0.30 a 0.50 gr.

Otras drogas y medidas complementarias en el tratamiento de la epilepsia

FENACETILUREA. — La fenacetilurea, también llamada Fenurone tiene propiedades anticonvulsivantes, pese a que en su estructura química no existen núcleos de carácter cíclico. Eleva el umbral convulsivante del electroshock y elimina la fase tónica de las convulsiones.

Se le administra por vía oral a razón de 0.50 gr. tres veces al día, pudiéndose incrementar paulatinamente esta dosis hasta alcanzar tres gramos diarios de acuerdo con la respuesta terapéutica y la susceptibilidad del paciente. En combinación con otros anticonvulsivantes, puede disminuirse la dosis, con lo que también disminuyen sus posibilidades tóxicas. Es rápidamente absorbida en el intestino delgado y metabolizada en el hígado.

El fenurone es uno de los anticonvulsivantes más tóxicos que existen. En el curso del tratamiento con esta droga se pueden presentar cefalea, sensación de falta de fuerza, anorexia, náuseas, vómitos, insomnio, fiebre, hepatitis, leucopenia, agranulocitosis y anemia aplástica.

Los pacientes en tratamiento con esta droga deben ser sometidos periódicamente a pruebas de funcionamiento hepático. Pero, sobre todo, esta droga tiene el grave inconveniente de producir manifestaciones de carácter esquizofrénico o histérico en el 20 ó 30 por ciento de los epilépticos que la reciben. La intoxicación aguda se traduce por ataxia, depresión respiratoria, bradicardia, coma, parálisis respiratoria y muerte. Se le usa en el tratamiento de la epilepsia psicomotora, gran mal y petit mal, pero sólo en los casos en que estas otras drogas han fracasado.

N. BENCIL B. CLOROPROPIONAMIDA. — Comercialmente conocida como Hibicon, es un antiepiléptico de reciente introducción a la clínica y cuyas características anticonvulsivantes se parecen mucho a las del dilantin. Parece que sus efectos farmacológicos se circunscriben al sistema nervioso central. Se le administra por vía oral a la dosis de 0.5 a 1 gr. tres, cuatro o más veces al día. Es absorbido fácilmente en el tracto intestinal y metabolizado en el hígado. Su toxicidad es bastante escasa pero a dosis elevadas produce náuseas, vómitos, movimientos clónicos de las extremidades y rigidez muscular

parecida a la que ocurre después de la descerebración. Es de utilidad en ciertos casos de gran mal que no ceden a otros anticonvulsivantes.

PRENDEROL. — (2-2 dietil, 1-3 propanodiol) El prenderol es utilizado en el tratamiento del petit mal. Se absorbe y elimina rápidamente, por lo que sus efectos son pasajeros. Para contrarrestar este inconveniente se le asocia a agentes que retardan su absorción como por ejemplo la carbometil-celulosa o polivinil-pirrolidona, con lo que se consiguen efectos de 3 a 4 horas de duración.

$$HO-CH_2-C(C_2H_5)_2-CH_2OH$$

PRENDEROL

Es sinergista del tridione y del paradione y casi carece de efectos tóxicos. También agrava las crisis de gran mal. Se le administra oralmente a la dosis de un gramo tres o cuatro veces al día.

DIETA QUETOGENA Y ADIFICANTE. — Conviene recordar que el estado de acidosis disminuye la frecuencia de las crisis convulsivas y que la alcalosis tiende a precipitarlas. Por eso, en el tratamiento de la epilepsia se recomienda la prescripción de dietas quetógenas a base de proteínas y grasas, y la administración oral de diamox, cloruro de amonio o ácido glutámico, con el objeto de producir acidosis y reforzar la acción de las drogas anticonvulsivantes. El ácido glutámico también se ha empleado para mejorar el estado intelectual de algunos epilépticos, pero los resultados son de carácter transitorio, y al suspender el tratamiento el paciente retorna al estado anterior.

En el tratamiento de la epilepsia hay que recordar que las drogas no producen la curación radical sinó que controlan la aparición de los síntomas y en consecuencia hay que usarlas crónicamente; también hay que tener presente que la supresión brusca del tratamiento trae como resultado el retorno y a veces la exacerbación de las crisis epilépticas. Finalmente, se recomienda tener en cuenta el tipo de epilepsia para usar la droga más adecuada.

DROGAS EMPLEADAS EN EL TRATAMIENTO DE ESTADOS HIPERQUINETICOS

En los últimos años se ha intensificado la investigación de drogas para el tratamiento de los estados espasmódicos, tremor muscular y trastornos similares caracterizados por excesiva actividad motriz involuntaria.

Lamentablemente, las drogas de que se dispone hasta hoy para tales fines son de utilidad limitada, porque al actuar sobre la espasticidad y tremor también deprimen el tono muscular y dificultan los movimientos. En realidad, los avances alcanzados en el tratamiento de las disquinesias no son del todo satisfactorios y la atropina y escopolamina todavía siguen ocupando lugar importante en el tratamiento de los síndromes caracterizados por hipermotilidad involuntaria y, en menor grado, en los transtornos espásticos musculares. Otros aspectos farmacológicos de la atropina y escopolamina son tratados en detalle en el capítulo dedicado al sistema nervioso vegetativo.

MEFENESINA. — La mefenesina, comercialmente conocida como mianesina o tolserol es el miembro de esta serie de productos que mejor ha sido estudiado. Relaja los músculos esqueléticos al actuar sobre las neuronas internunciales de la médula espinal y de los centros subcorticales. Posee efecto anestésico local de potencia semejante a la de la procaína.

Se le administra por vía oral y parenteral. La dosis oral diaria en el adulto varía entre 1 a 3 gramos, tres a cinco veces al día. La dosis endovenosa es de 0.5 a 3 gramos. La inyección debe practicarse lentamente.

La aparición de síntomas desagradables es bastante escasa. A veces se presenta anorexia, náusea, vómito, nistagmus, sensación de debilidad muscular e incoordinación; y cuando la droga es inyectada endovenosamente, en forma rápida, puede sobrevenir colapso cardiovascular. Si la dosis inyectada es grande puede producir marcada flaccidez muscular y muerte por asfixia, como consecuencia de la marcada depresión de los músculos respiratorios. Se le emplea en Cirugía, como coadyuvante de los anestésicos generales, para producir relajación muscular. Igualmente se le usa en Psiquiatría para reducir la severidad de las convulsiones por electroshock o pentametilentetrazol. Se le ha empleado en el tétanos y es de utilidad en el tratamiento sintomático del parkinsonismo para disminuir la hiperexcitabilidad motriz que se presenta en algunos casos de intoxicación alcohólica aguda, y como coadyuvante en la terapia de algunos estados agudos de ansiedad. Tiene la desventaja de que sus efectos son de corta duración.

CARAMIFENO. — El caramifeno (parpanit) tiene efectos un tanto parecidos a los de la atropina sobre la motilidad gastrointestinal, secreciones y pupila. A dosis mayores impide la transmisión nerviosa en la placa mioneural con lo que produce relajación muscular. Es más efectivo que la atropina en el tratamiento de ciertos tipos de hipertonía muscular. Posee también cierto efecto adrenolítico y antihistamínico. Sus acciones sobre el sistema nervioso central son complejas y no bien esclarecidas. Posee efecto anticonvulsivante frente a la estricnina, niketamida, etc.

CARAMIFENO

Tiene el inconveniente de producir, en el 70 por ciento de pacientes, efectos indeseables como anorexia, sequedad de la boca, náuseas, constipación, visión borrosa, debilidad muscular acentuada y mareo. En los psicópatas puede producir delirio y alucinaciones. En un 20 por ciento de pacientes estos efectos son tan marcados que no pueden tolerar el tratamiento.

El caramifeno se administra por vía oral a la dosis inicial de 10 a 12 mg. al día, que deben incrementarse paulatinamente de acuerdo con la respuesta y susceptibilidad del paciente hasta alcanzar la dosis diaria de 200 a 400 mg.

DIETAZINA O DIPARCOL. — El diparcol es una droga francesa introducida a la clínica por Bovert, Sigwald y Dumont en 1946 y que parece dar buenos resultados en el tratamiento del "sindrome de Parkinson". Este compuesto está íntimamente relacionado con los derivados de la fenotiazina.

La farmacodinamia del diparcol es muy interesante porque tiene efectos anticolinérgicos y gangliopléjicos, y actúa directamente sobre el músculo liso deprimiéndolo. Carece de efecto curariforme.

Se le administra por vía oral, empezando por dosis pequeñas hasta alcanzar la dosis diaria de 1 a 3 grs.

Los efectos desagradables de esta droga son náuseas, vómitos, constipación, mareo, vértigo, parestesias, aumento del tremor, etc. Se han presen-

tado algunos casos de leucopenia, agranulocitosis y de lesión renal. Muchos pacientes no pueden tolerar dosis terapéuticas de esta droga.

TRIOXIFENIDIL o ARTANE. — Esta droga también es de cierta utilidad en el tratamiento sintomático del parkinsonismo y procesos extrapiramidales relacionados. Grandes dosis estimulan el sistema nervioso central.

Los efectos desagradables que produce son midriasis, visión borrosa, y a veces náuseas, mareo y moderada excitación. Alrededor de un 10 por ciento de los pacientes no pueden tolerar bien dosis terapéuticas de artane, pero a pesar de ello, parece ser entre las drogas sintéticas de este tipo la que más ventajas ofrece.

Se le emplea a razón de 1 a 2 mg. dos veces al día con las comidas al iniciar el tratamiento, debiendo incrementarse paulatinamente la dosis según la respuesta terapéutica y susceptibilidad del enfermo. En algunos pacientes la dosis óptima varía entre 20 y 25 mg. al día.

REFERENCIAS

ABBOTT, J.A. and R.S. SCHWAB. Serious side effects of newer antiepileptic drugs: their control and prevention, New Engl. Journ. Med., 242, 943, 1950.

ABBOTT, J.A. and R.S. SCHWAB. Mesantoin in the treatment of epilepsy: a study of its effects on the leukocyte count in seventy-nine cases, New England Journ. Med., 250, 197, 1954.

AYD, F.J., Jr. A critique of chlorpromazine and reserpine therapy, de "Psychopharmacology", publication Nº 46 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., H.E. Himwich, Washington, D.C., 1957.

BERGER, F.M. Spinal cord depresant drugs, Pharmacol. Rev., 1. 243, 1949.

BICKFORD, R.G., FAULCONER, A., Jr., SEM-JACOBSEN, C.W., PETERSEN, M.C., DODGE, H.W., Jr., and F.J. SCHNUGG. Some effects of barbiturate anesthesia on the depth electrocardiogram, Proc. Staff. Mett., Mayo Clin., 28, 162, 1953.

BODANSKY, O. and W. MODELL. The differential excretion of bromide and chloride ions and its role in bromide retention, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 73, 51, 1941.

BOGUE, J.Y. and H.C. CARRINGTON. The evaluation of mysoline —a new anticonvulsant drug, Brit. Journ. Pharmacol., 8, 230, 1953.

BRODIE, B.B. Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturates in the body. Fed. Proc., 11, 632, 1952.

BROWN, W.C., SCHIFFMAN, D.O. SWINYARD, E.A. and L.S. GOODMAN. Comparative assay of antiepileptic drugs by "psychomotor" seizure test and minimal electroshock threshold test, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 107, 273, 1953.

BUTLER, T.C. and W.J. WADDELL. Metabolic conversion of primidone (Mysoline) to phenobarbital, Proc. Soc. Exp. Biolog. Med., 93, 544, 1956.

CAMPOS ITURRIZAGA, H.A. Acerca del mecanismo de la hipotermia clorpromazínica, Rev. Viernes Med., 8, 488, 1957.

CARES, R.M., NEWMAN, B. and J.C. MAUCERI. Poisoning by methylparafynol (Dormison), Am. Journ. Clinc. Path., 23, 129, 1953.

CHEN, G., and C.R. ENSOR. Evaluation of antiepileptic drugs. Arch. Neurol. & Psychiat., 63, 56, 1950.

CHEN, G. and C.R. ENSOR. A study of the anticonvulsant properties of phenobarbital and dilantin, Arch. Int. Pharmacod. Therap., 100, 234, 1954.

CHEN, G., BOHNER, B. and C.R. ENSOR. Evaluation of five method for testing anticonvulsant activities, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 87, 334, 1954.

DOYLE, P.J. and S. LIVINGSTON. The use of mysoline in the treatment of epilepsy, Journ. Pediat., 43, 413, 1953.

ESSIG, C.F. and W.W. CARTER. Convulsions and bizarre behavior in monkeys receiving chlorpromazine, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 726, 1957.

EXLEY, K.A. Depression of autonomic ganglia by barbiturates, Brit. Journ. Pharmacol. 9, 170, 1954.

FELSINGER, J.M. VON, LASAGNA, L. and H.K. BEECHER. The persistence of mental impairment following a hynoptic dose of a barbiturate, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 109, 284, 1953.

FEZEKAS, J.F. and T. KOPPANYI. Prevention and treatment of acute barbiturate intoxication, Gen. Practitioner, 6, 79, 1952.

FRASER, H.F., SHAVER, M.R., MAXWELL, E.S., ISBELL H. and A. WIKLER. Fatal termination of barbiturate abstinence syndrome in man, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 106, 387, 1952.

FRASER, H.F., ISBELL, H., WIKLER, A. and F. PERCOR. Chronic barbiturate intoxication. Federat. Proc., 12, 322, 1953.

FRASER, H.F. and J. ISBELL. Abstinence syndrome in dogs after chronic barbiturate medication, Journ. Pharm. & Exp. Therap., 112, 261, 1954.

FUNDERBURK, W.H. and K.R. UNNA. Site of action of 2,2-diethyl 1,3-propanediol (prenderol) on the central nervous system, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 107, 344, 1953.

HARNED, B.K., CUNNINGHAM, R.W., CLARK, M.C., HINE, C.H., KANE, M.M., SMITH, F.H., Jr., VESSEY, R.E., YUDA, N.N. and F.W. ZABRANSKY. The pharmacology of N-benzil-beta-chloropropionamide (Hibicon), a new anticonvulsant. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 107, 403, 1953.

HAWKES, C.D. N-benzil-B-chloropropionamide (Hibicon) ; a new aproach to anticonvulsant therapy, A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat., 67, 815, 1952.

HUTCHEON, D.E. A comparison of the pharmacological actions of phenothiazine derivatives used in the treatment of parkinsonism, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 108, 340, 1953.

ISBELL, H. Addiction to barbiturates and the barbiturate abstinence syndrome, Ann. Int. Med., 33, 108, 1950.

KLINE, N.S. Clinical applications of reserpine, de "Psychopharmacology", publication Nº 42 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., N.S. Kline, Washington, D.C., 1956.

KORNETSKY, C.H. Psychological effects of chronic barbiturate intoxication, A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat., 65, 557, 1951.

LEMERE, F. Habit-foming properties of meprobamate, A.M.A. Archives of Neurol. Psych., 76, 205, 1956.

LOSCALZO, A.E. Mesantoin in the control of epilepsy, Neurology, 2, 403, 1952.

MARGOLIS, L.H. FISCHER, A., BUTLER, R.N. and SIMON, A. Clinical observations with chlorpromazine de "Psychopharmacology" publication Nº 42 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., N.S. Kline, Washington, D.C., 1956.

MASSON, G.M.C. and E. BELAND. Influence of the liver and the Kidney on the duration of anesthesia produced by barbiturates, Anesthesiology, 6, 438, 1945.

MERLIS, S. Diamox. Un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Su uso en la epilepsia. Neurology, 4, 863, 1954.

OHLER, R.L., HOUGHTON, J.D. and W.C. MOLONEY. Urethan toxicity, New England Journ. Med., 243, 984, 1950.

PENNINGTON, V.M. Meprobamate, a tranquilizing drug with muscle relaxant properties in Psychotic cases, de "Psychopharmacology", publication Nº 46 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., H.E. Himwich, Washington, D.C., 1957.

PERLSTEIN, M. The drug therapy of epilepsy : with special reference to newer drugs, de "Symposium on brain damage in children", publicado en Pediatr. Clinic. N. Amer., 1079, Noviembre, 1957.

RAMSEY, H. and H.B. HAAG. The synergism between the barbiturates and ethanol, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 88, 313, 1946.

RINALDI, F., HAYNES, E.E., RUDY, L.H. and H.E. HIMWICH. Therapeutic effects of azacyclonol in psychotic patients, de "Psychopharmacology", publication Nº 46 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., H.E. Himwich, Washington, D.C., 1957.

SAINZ, A.A. Clinical applications of chlorpromazine in Psychiatry, de "Psychopharmacology", publication Nº 42 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., N.S. Kline, Washington, D.C., 1956.

SCIARRA, D., CARTER, S., VICALE, G.T. and H.H. MERRETT. Clinical evaluation of primidone (Mysoline) a new anticonvulsant drug, J.A.M.A., 154, 827, 1954.

SEEVERS, M.H. and A.L. TATUM. Chronic experimental barbital poisoning, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 42, 217, 1931.

SENSENBACH, W. Bromide intoxication, J.A.M.A., 125, 769, 1944.

SHIDEMAN, F.E. In vitro metabolism of barbiturates, Fed. Proc., 11, 640, 1952.

SWINYARD, E.A., SCHIFFMAN, D.O. and L.S. GOODMAN. Effects of liver injury and nephrectomy on the anticonvulsant activity of oxazolidine-2,4-diones, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 105, 365, 1952.

TICE, L.F. Las drogas ataráxicas, El Farmacéutico, 32, 14, 1956.

TOLL, N. Azacyclonol as an Adjunt to Psychotherapy, de "Tranquilizing drugs", publication Nº 46 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., H.E. Himwich, Washington, D.C., 1957.

YAHR, M.D., SCIARRA, D., CARTER, S. and H.H. MERRITT. Evaluation of standard anticonvulsant therapy in three hundred nineteen patients, J.A.M.A., 150, 663, 1952.

ZAPATA ORTIZ, V. and P. STASTNY. Action of chlorpromazine in experimental hemorragic shock, Arch. Int. Pharmacod. Therap., 107, 431, 1956.

CAPITULO IV

ALCOHOLES

El alcohol etílico es un producto de la fermentación de los azúcares que aunque de poca importancia terapéutica tiene gran interés farmacológico y toxicológico. Sus acciones locales son bien conocidas, y entre ellas citaremos solamente su efecto irritante sobre la piel y mucosas, su acción antiséptica y su efecto precipitante de las proteínas.

Sus acciones generales son más importantes y las vamos a exponer con un poco más de detenimiento.

Sobre el sistema nervioso central. — Existe la creencia errónea, lamentablemente muy difundida, de que el alcohol etílico es un estimulante del sistema nervioso central, pero se ha comprobado que desde el primer momento, aún a pequeñas dosis, actúa como depresor. Su acción es semejante a la de otros neurodepresores, como los anestésicos generales por ejemplo. Como ellos, al principio produce excitación que es una consecuencia de su acción inhibidora sobre la corteza cerebral con la consiguiente liberación de los centros inferiores.

El alcohol deprime la energía y rapidez de los reflejos ósteotendinosos y estimula la secreción del líquido céfalorraquídeo, aumentando la tensión endocraneana.

En lo que se refiere a la actividad mental, se ha comprobado que aún a dosis pequeñas deprime las funciones intelectuales superiores y exalta las inferiores. La exagerada confianza en sí mismo y la aparente fluidez de la palabra que presentan algunas personas bajo la acción de moderadas dosis de alcohol, no son signos de estimulación sinó el resultado de la pérdida de las inhibiciones.

Otras funciones intelectuales como la memoria, la atención, el tiempo de reacción sensorial, etc., también son desmejoradas.

Sobre la fuerza muscular. — A diferencia de lo que generalmente se cree, el alcohol no aumenta la energía muscular y más bien la disminuye a medida que es mayor el grado de embriaguez. Bajo la acción de dosis moderadas, algunas personas pueden aumentar la cantidad de trabajo de tipo rutinario realizado en un período de tiempo dado, pero esto se debe, más que a incremento de la fuerza muscular, a enmascaramiento de la fatiga. Igualmente, en ciertos tipos de trabajo en que participan activamente las funciones intelectuales como ocurre con los pianistas, mecanógrafos, etc., el alcohol actúa deletéreamente aumentando el número de errores, por pequeña que sea la dosis ingerida.

Naturalmente que la intensidad de los efectos del alcohol varía con la susceptibilidad individual, y aún en la misma persona, por una serie de circunstancias, puede variar de un día a otro.

Sobre el corazón y vasos sanguíneos. — El alcohol deprime los centros vasoconstrictores y produce vasodilatación periférica. Siempre se ha considerado que dosis moderadas mejoran la circulación coronaria por lo que se le ha recomendado en el infarto del miocardio, angina de pecho, etc., pero se ha podido demostrar mediante determinaciones electrocardiográficas en personas con déficit coronario sometidas a una prueba de esfuerzo controlado, que el alcohol carece de acción vasodilatadora coronaria.

Dosis moderadas producen discreta taquicardia y elevan ligera y transitoriamente la presión arterial. Con dosis mayores o en estados más avanzados de embriaguez el pulso se hace menos perceptible, la presión arterial desciende y se debilitan las contracciones del corazón.

Sobre la respiración — Pequeñas dosis estimulan la respiración; sin embargo, el grado de estimulación es muy discreto y su duración breve, de tal manera que el alcohol no tiene importancia práctica como estimulante respiratorio. Dosis elevadas deprimen la respiración, fenómeno que es particularmente manifiesto en el coma alcohólico (la muerte se produce por parálisis respiratoria).

Sobre el aparato gastrointestinal — El alcohol es irritante de la mucosa gastrointestinal y estimula la secreción de saliva y jugo gástrico particularmente rico en ácido clorhídrico, no así en pepsina. Esta última propiedad ha sido aprovechada en clínica para establecer el diagnóstico diferencial entre la aquilia verdadera y la pseudoaquilia. El alcohol estimula discretamente la motilidad gastrointestinal y favorece la absorción de los alimentos y drogas. Dosis excesivas pueden disminuir la secreción de los jugos pancreático e intestinal.

Sobre el riñón. — El alcohol estimula la diuresis deprimiendo la producción de hormona antidiurética y, al parecer, disminuyendo en algo la reabsorción del agua a nivel tubular. Naturalmente que las grandes cantidades de líquido que contienen las bebidas alcohólicas como la cerveza, vinos, etc., contribuyen en gran parte al incremento de la diuresis.

Sobre la Temperatura. — La temperatura interna disminuye, pero tal acción no es debida a descenso del metabolismo basal sinó a irradiación y mayor pérdida de calor por vasodilatación periférica y a cierto grado de inhibición de los mecanismos reguladores de la temperatura. El alcohol se usa con frecuencia para combatir el frío, pero la sensación de confort es engañosa; sólo se trata de un calor externo por vasodilatación, pero en realidad la temperatura interna desciende.

Sobre el plasma germical y la herencia. — Este es un antiguo problema que aun no termina de discutirse. Mucho se ha escrito sobre la degeneración alcohólica transmisible por herencia y respecto a la inferioridad física y mental de los hijos de alcohólicos; igualmente acerca de la influencia de la embriaguez de los padres en la noche de bodas sobre el producto de la concepción, etc., pero lo cierto es que aun no existen satisfactorias pruebas ni clínicas ni experimentales de que el alcohol produzca un deterioro de las células germinales que pueda explicar una inferioridad transmisible a la des-

cendencia. Sin embargo, se acepta que la inestabilidad subyacente y la constitución psicopática o neuropática que impulsan al padre o a la madre al alcoholismo si pueden ser transmitidas por herencia.

Lo mismo puede decirse de la idiocía y la epilepsia entre los alcohólicos. El alcohol no produce estas enfermedades aunque puede actuar como factor desencadenante.

Es alimento el alcohol?. — Con frecuencia se plantea esta interrogante. Hay hechos en favor y en contra. Al metabolizarse produce agua y anhídrido carbónico y libera energía a razón de 7.1 calorías por cc. Como produce calor debería ser considerado como alimento. Además, al metabolizarse es utilizado por el organismo como combustible con el consiguiente ahorro de los hidratos de carbono, grasas, etc., de la alimentación, elementos éstos que se acumulan y transforman en tejidos, por lo que se puede observar aumento de peso en algunos alcohólicos moderados que se alimentan normalmente. Pero de otro lado, el alcohol de por sí no puede ser almacenado por el organismo como material de reserva ni transformado en tejidos, y tiene acciones farmacológicas y toxicológicas definidas que lo apartan del verdadero alimento. Por estos motivos, se le considera en lugar intermedio entre las drogas y los alimentos.

Tolerancia. — La tolerancia al alcohol no es tan marcada como la que se desarrolla con algunos estupefacientes; no obstante, puede permitir el consumo de cantidades 3 a 4 veces mayores que las que es capaz de soportar un bebedor ocasional. No se conoce bien el mecanismo íntimo de este fenómeno pero parece que no es debido a defecto de absorción ni a más rápida metabolización, sinó a que el sistema nervioso central adquiere la capacidad de funcionar con eficiencia a niveles relativamente altos de alcohol.

La tolerancia al alcohol no es un fenómeno permanente pudiendo desaparecer después de algún tiempo de abstinencia. Existe tolerancia cruzada con los anestésicos generales.

Adicción. — También se presenta en el alcoholismo aunque no reviste serios caracteres. En ausencia de enfermedad grave los síntomas de abstinencia son de corta duración y la supresión del alcohol generalmente no tiene serias consecuencias. Sin embargo, cuando el alcohólico es a la vez morfinómano, la suspensión debe hacerse paulatinamente, porque de lo contrario puede presentar convulsiones.

Los síntomas de abstinencia al alcohol son disconfort, nerviosidad, intenso deseo de tomar la droga, etc., pero muy raras veces aparecen disturbios fisiológicos. Es por esta razón, entre otras, que el "Comité de Expertos en Alcohol de la Organización Mundial de la Salud", en su sesión celebrada en Octubre de 1953, clasificó al alcohol en una categoría intermedia entre las drogas que producen toxicomanía y las que producen simple habituación.

Absorción, metabolismo y eliminación. — El alcohol es fácilmente absorbido por el estómago, intestino delgado y colon. En forma de vapor puede ingresar al organismo por vía respiratoria. Por las membranas mucosas es absorbido en regular proporción, pero a través de la piel la proporción es insignificante.

El alcohol administrado por vía digestiva es absorbido en un 20% en el estómago y el 80% restante en el intestino. Las soluciones concentradas se

absorben con mayor rapidez que las diluídas. En ayuno facilita su absorción, y la administración de grasas la retarda.

Una vez absorbido es distribuído en todos los tejidos y flúidos del organismo y metabolizado en la proporción del 98 a 99%, transformándose en gas carbónico y agua con liberación de energía. Sólo el 1% ó 2% es eliminado por los pulmones y orina, pero en los casos de ingestión de grandes cantidades su eliminación por estas vías puede alcanzar hasta el 10%.

A veces se observan trazas de alcohol en el sudor y la secreción láctea. En este último caso la proporción es tan pequeña que no llega a producir síntomas tóxicos en el lactante, a diferencia de lo que popularmente se cree.

El metabolismo del alcohol atraviesa por dos etapas: en la primera es oxidado hasta la forma de acetaldehida, mediante un proceso enzimático que se realiza casi íntegramente en el hígado y a un ritmo más o menos constante, siendo el factor más importante en la desaparición del alcohol del organismo. La antabusa, droga que se emplea en el tratamiento del alcoholismo crónico, retarda el metabolismo del alcohol, precisamente en esta fase. En la segunda, la acetaldehida es convertida en acetato, el cual es metabolizado probablemente mediante el ciclo de Krebs. Esta segunda etapa tiene lugar en todos los tejidos del organismo aunque más rápidamente en el hígado.

Hay quienes estiman que la administración de drogas como 2,4 dinitrofenol, los succinatos, piruvatos, insulina más glucosa, vitaminas, etc., acelera la desaparición del alcohol del organismo; sin embargo, otros investigadores niegan tal afirmación. Se acepta también que la velocidad de metabolización no es modificada con el ejercicio, ni con su uso continuo, ni con los cambios de temperatura corporal, etc.

CONCENTRACIONES TÓXICAS DE ALCOHOL. — La concentración de alcohol en la sangre, orina, tejidos y aire expirado es fácilmente determinable, lo cual tiene gran importancia médicolegal por que contribuye a establecer el grado de responsabilidad de personas que cometen delitos o provocan accidentes bajo la acción de esta droga.

La concentración exacta en la sangre, reveladora de embriaguez varía dentro de ciertos límites, de persona a persona. Sin embargo, en términos generales se puede decir que concentraciones inferiores a 50 mg. por 100 no producen mayor efecto. Entre 50 y 150 mg. por 100, la persona puede mostrarse aparentemente normal, pero presenta ligeros cambios en la conducta y funciones intelectuales, determinables con tests psicológicos especiales. Doscientos miligramos por ciento producen moderada embriaguez caracterizada por inestabilidad emocional y ligera incoordinación motora. Entre 200 y 400 mg. por 100 se presenta confusión, notables fallas en el equilibrio, incoordinación en la palabra, etc. Entre 400 y 500 mg. por 100 se presenta estupor y aún coma; y por último, concentraciones de 550 a 800 mg. por ciento producen la muerte.

INTOXICACIÓN AGUDA. — Se traduce por el estado de embriaguez, y puede ser de dos tipos: 1. *Embriaguez simple*, que se caracteriza por alegría, verborrea, alteraciones del equilibrio, euforia, etc., estado en que generalmente el individuo sobrevalora sus posibilidades. Dura algunas horas, y deja ligero malestar. La embriaguez simple casi nunca requiere tratamiento. 2. *Embriaguez patológica*, tiene más serias repercusiones. Puede caracterizarse en un primer momento por los mismos síntomas de la embriaguez simple, pero después aparece excitación psicomotriz, hipertensión endocraneana, etc., y si el grado de

intoxicación es serio se deprime la respiración, cae la presión arterial, el paciente entra en coma y puede morir.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN AGUDA. — Como acabamos de decir, la embriaguez simple casi nunca requiere tratamiento. Basta con la supresión del alcohol porque el organismo lo metaboliza y después de algunas horas la recuperación es completa. En cambio, la embriaguez patológica requiere tratamiento, el que se basa en las medidas siguientes: a) lavado gástrico para eliminar el alcohol que aun queda en el estómago; b) en casos de excitación, el empleo de barbitúricos, paraldehida, clorpromazina u otros sedantes; c) inyección endovenosa de soluciones hipertónicas de glucosa asociadas a dosis convenientes de insulina, con lo que se favorece la metabolización del alcohol. Con el mismo fin se administran vitaminas del complejo B, en especial ácido nicotínico y vitamina B_1; d) para combatir la depresión respiratoria, se utiliza pentametilentetrazol, niketamida y con mayores ventajas la anfetamina. Si la depresión respiratoria es muy marcada se debe hacer respiración artificial y administrar oxígeno, o una mezcla de oxígeno y anhídrido carbónico; e) por último, aplicación de medidas generales como calor, reposo, etc., y en los casos de aumento de la presión endocraneana, recurrir a la inyección endovenosa de soluciones hipertónicas, de preferencia de glucosa y aún al drenaje del líquido céfalorraquídeo.

INTOXICACIÓN CRÓNICA. — El alcoholismo crónico produce alteraciones del sistema nervioso central que se traducen por defectos en la memoria, en el autocontrol y autoestimación personal y deterioro de las funciones elevadas. Muchos alcohólicos crónicos sufren de *gastritis* con ardor y dolor en el epigastrio, congestión de la mucosa estomacal, sensación nauseosa y aún vómitos en ayunas; el vómito es de color obscuro y cargado de mucus. Es frecuente la *vasodilatación permanente de mejillas y nariz*, que facilita la identificación del alcohólico. También se presentan dolores a lo largo de los nervios motores y que antes se atribuían a la acción irritativa del alcohol sobre dichos nervios, pero que actualmente se acepta que son síntomas de *polineuritis* por deficiencia de vitamina B_1 en la alimentación, ya que, las concentraciones de alcohol en sangre, inclusive en los casos de estupor y coma, no son suficientes como para producir irritación de los nervios. La polineuritis alcohólica es pues un fenómeno carencial debido a la mala alimentación del individuo. Como el alcohol produce 7.1 calorías por gr. de peso, el alcohólico se alimenta pobremente y suple con la droga parte de las calorías que diariamente necesita. Con su escasa alimentación, tanto cuantitativa como cualitativamente, no ingiere la cantidad necesaria de vitaminas y otros productos indispensables para la buena conservación de la salud, sobreviniendo a la larga el estado carencial.

La *cirrosis alcohólica* es otra alteración orgánica que se presenta en el alcoholismo crónico. Fue también interpretada como dependiente de la acción directa del alcohol sobre las células hepáticas, pero su etiología es en realidad semejante a la de la polineuritis. Se trata de un fenómeno carencial debido a ingestión insuficiente de sustancias lipotrópicas como colina, inositol, metionina, etc., a la que se asocia la acción tóxica del alcohol. Por último, en algunos alcohólicos crónicos es posible observar *hipertrofia cardíaca.*

Las *alteraciones mentales* que con mayor frecuencia se presentan en los alcohólicos crónicos son las siguientes: el *síndrome de Korsakoff* caracterizado por dolores musculares (polineuritis), pérdida de la memoria y confabulaciones; la *alucinosis alcohólica*

o delirio de referencia que consiste principalmente en alucinaciones auditivas, en las que el paciente oye voces y cree que las personas que lo rodean lo insultan u ofenden de palabra por lo que reacciona muchas veces violentamente; la *pseudo-paranoia alcohólica* cuya forma más frecuente es el delirio de celos y el *delirium tremens* o "diablos azules" como vulgarmente es llamado, que se caracteriza por temblor involuntario, desorientación general, furor, alucinaciones visuales y auditivas, terror, sudor profuso e insomnio. Este síndrome reviste enorme gravedad. Es una forma de encefalopatía con hipertensión endocraneana que puede dejar secuelas irreversibles.

TRATAMIENTO DEL ALCOHOLISMO CRÓNICO. — Como ya hemos dicho, el alcoholismo representa un problema universal. Su tratamiento es difícil y en la actualidad no existe método que cure el cien por ciento de los casos. Se han ensayado varias drogas y procedimientos pero sin resultados satisfactorios. Por ejemplo, se ha usado el efecto emético de la apomorfina inyectada al tiempo de la ingestión de alcohol, con el objeto de crear un reflejo condicionado que provoque asco y rechazo de la bebida, pero los resultados fueron tan deficientes que su uso rápidamente fue abandonado. También se han ensayado drogas como la anfetamina, vitaminas, etc., pero casi siempre con resultados nulos.

DISULFURO DE TETRAETILTIURAN (Antabusa). — En 1948 se introdujo la antabusa en el tratamiento del alcoholismo crónico. Se había notado que este producto usado como antioxidante en la industria del caucho producía fenómenos de hipersensibilidad al alcohol entre los obreros de dichas fábricas; sin embargo, no se hizo ninguna publicación científica al respecto hasta que Hald y Jacobsen, en el curso de una investigación con substancias vermífugas, experimentaron accidentalmente los efectos de la intoxicación alcohol-antabusa. Frente a tal resultado ensayaron el producto en animales obteniendo respuestas similares por lo que recomendaron su uso en el tratamiento del alcoholismo crónico. La administración de antabusa sola, a dosis moderadas, no produce efectos tóxicos. Los serios síntomas tóxicos se producen únicamente por la asociación antabusa-alcohol. Esta reacción se debe a que la antabusa interfiere los sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo normal del alcohol, impidiendo la oxidación de la aldehida acética, la que se acumula en la sangre, alcanzando concentraciones tóxicas.

$$(C_2H_5)_2N-\underset{\underset{S}{\|}}{C}-S-S-\underset{\underset{S}{\|}}{C}-N(C_2H_5)_2$$

DISULFURO DE TETRAETILTIURAM
(ANTABUSA)

Los síntomas de la reacción antabusa-alcohol empiezan a los 5 ó 10 minutos de la ingestión de alcohol con sensación de calor en la cara, taquicardia, palpitaciones, cefalea, etc. A medida que pasa el tiempo estos síntomas se intensifican, llegando a su máximo a los 30 ó 60 minutos en que sobrevienen náuseas, vómitos, sensación de marcado disconfort y de muerte inminente, disnea e hipotensión arterial. La intensidad y duración de estos síntomas varían de persona a persona y dependen principalmente de la cantidad de alcohol ingerida y en parte, de la personalidad del paciente. Esta sintomatología dura por lo general de 30 a 90 minutos, pero en los casos severos puede alcanzar varias horas. Si la gravedad del síndrome pone en peligro la vida del paciente, se recomienda la inhalación de oxígeno, la inyección endovenosa de un gramo

o más de vitamina C y, según algunos autores, la administración de drogas antihistamínicas. El estado de shock se trata mediante hipertensores, plasma, etc.

Basta que pasen cuatro horas de la primera ingestión de antabusa para que al tomar una bebida alcohólica se presente la reacción antabusa-alcohol. La posibilidad de que tal reacción se presente persiste aún después de 24 ó más horas de la última toma de antabusa. De ello se desprende que el tratamiento con esta droga debe hacerse de preferencia en hospitales. Además, desde algunos días antes, y lógicamente durante el tratamiento, el paciente no debe tomar bebidas alcohólicas ni medicamentos o alimentos que lleven alcohol en su composición.

Contraindicaciones. — Las contraindicaciones de este tratamiento no son muchas. Solo comprenden a los enfermos diabéticos y cardíacos.

Forma de administración de la antabusa. — La antabusa se administra por vía oral y bajo la vigilancia médica. Después de algunos días en que se priva de alcohol al paciente se empieza el tratamiento de acuerdo al siguiente esquema: el primer día 2 gramos, el segundo día 1.5 gramo, el tercero 1 gr. y a partir del cuarto día y por todo el tiempo que el médico juzgue necesario, 0.5 gr. Después de algunos días se le da una dosis de su bebida preferida equivalente a 10 cc. de alcohol al 95 por ciento, dosis que se repite 15 minutos después y si la reacción alcohol-antabusa no se presenta o es muy débil se da una tercera dosis. El médico debe estar preparado para atender al paciente en caso de reacción muy severa. Pasado este episodio, se reanuda el tratamiento con antabusa y periódicamente se repite la reacción con el alcohol.

El paciente, sobre todo si es ambulatorio, debe saber que está tomando la droga y abstenerse del consumo de licores. Los familiares deben ser advertidos de los peligros que presenta la reacción antabusa-alcohol. Además, el alcohólico debe seguir un tratamiento psicoterápico complementario, dirigido por un psiquiatra, ya que en la mayoría de casos se trata de personalidades psicopáticas o neuropáticas. Naturalmente, la psicoterapia debe ser frecuente al principio y aun en alcohólicos curados es recomendable que periódicamente, cada seis meses por ejemplo, se sometan a una nueva sesión de este tipo.

En ciertos países como Estados Unidos de Norte América, los ex-alcohólicos se asocian y aceptan en el seno de su institución (Asociación de Alcohólicos Anónimos) a alcohólicos que deseen curarse. Estas organizaciones cumplen una función psicoterápica importante que en muchos casos es superior a la que el alcohólico puede obtener en un hospital. Su eficacia terapéutica parece basarse en el uso de la energía espiritual para combatir el narcicismo del alcohólico, quien al aceptar que es un enfermo y que su alcoholismo es la manifestación de una compulsión superior a sus fuerzas, se siente liberado de responsabilidad moral por su conducta pasada y adquiere energías volitivas para abstenerse del alcohol por un período más o menos largo de tiempo.

Aplicaciones terapéuticas del alcohol. — El alcohol es empleado como desinfectante, antiséptico, irritante cutáneo y vasodilatador periférico, como solvente de medicamentos (tinturas, elíxires, tónicos, etc.), como estimulante de la secreción de jugo gástrico, y en clínica para diferenciar las aquilias verdaderas de las pseudoaquilias. Se le ha usado para abolir ciertos dolores neuríticos. En estos casos no actúa como los anestésicos locales que ya conocemos, sino más bien por su efecto irritativo. (La inyección de alcohol en las vecindades de un nervio produce la degeneración del segmento con que

se pone en contacto provocando su sección farmacológica. El nervio no puede conducir los impulsos sensitivos hasta que no se regenera, y tal proceso toma algunas semanas). Ultimamente se le está usando para producir analgesia postoperatoria, mediante la inyección gota a gota de solución salino glucosada con 5 a 10 por ciento de alcohol a la que se agregan vitaminas del complejo B.

Su empleo como anestésico general está proscrito. Tiene cierto parecido con el éter, cloroformo, etc., porque deprime el sistema nervioso central, pero su concentración anestésica está próxima a la mortal (el margen que existe entre la dosis anestésica del alcohol y la que deprime en forma peligrosa la respiración es muy estrecho).

CONTRAINDICACIONES DEL ALCOHOL. — Se le contraindica en los casos de: gastritis, úlcera péptica. colitis ulcerosa, enfermedades del hígado y riñones, epilepsia y, naturalmente, en los niños.

ALCOHOL METILICO

El alcohol metílico tiene importancia toxicológica, pero carece de uso terapéutico. Las serias intoxicaciones que produce se deben a: 1. acción neurodepresora, aunque menor que la del alcohol etílico, 2. edema cerebral e hipertensión del líquido céfalorraquídeo, 3. toxicidad selectiva sobre el nervio óptico (a veces llega a producir ceguera), 4. acidosis.

El período de latencia del alcohol metílico es mayor, pero sus efectos son más prolongados. Es destruído lentamente hasta aldehido y ácido fórmico y en su mayor parte se elimina inmodificado por los pulmones.

El tratamiento de la intoxicación por alcohol metílico es difícil y se basa en: reposo, administración de calor, empleo de cardiotónicos en caso de falla cardíaca, punción lumbar para disminuir la hipertensión endocraneana, y, de importancia capital, la administración de soluciones alcalinas para combatir la acidosis. Con este fin se pueden inyectar endovenosamente soluciones estériles de bicarbonato de sodio al 5 por ciento en dosis a veces mayores de un litro o dos en el término de tres horas. Después se puede proseguir el tratamiento por vía oral.

REFERENCIAS

ASMUSSEN, E. and O. BOJE. Effect of alcohol and some drugs on the capacity for work, Acta Physiol. Scand., 15, 109, 1948.

BASTRUP, J.T. On the excretion of formic acid in experimental poisoning with methyl alcohol, Acta Pharmacol. et Toxicol., 3, 312, 1947.

BEAZELL, J.M. and A.C. IVY. The influence of alcohol on the digestive tract, Quat. Journ. Stud. Alcohol., 1, 45, 1940.

BEHAN, R.J. Ethyl alcohol intravenously as postoperative sedative, Am. Journ. Surg., 69, 227, 1945.

BJERVER, K. and L. GOLDBERG. Effect of alcohol ingestion on driving ability. Results of practical road test and laboratory experiments, Quat. Journ. Stud. Alcohol, 11, 1, 1950.

CASIER, H. Etude du métabolisme de l'alcool éthylique au moyen d'alcool éthylique radioactif (CH_3-C_{14}-H_2-OH) chez la souris, Arch. Int. Pharmacodynamie et de Thérap. Vol. C, fascic. II, p. 175, 1954.

DALE, P.W. and F.G. EBAUGH. Antabuse therapy in cronic alcoholism, Am. Journ. M. Sc., 220, 103, 1950.

DIETHELM, O. Some fundamental considerations in the treatment of Chronic Alcoholism, de "Alcoholism. Basic aspects and treatment", publication Nº 47 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., H.E. Himwich, Washington D.C., 1957.

FELDMAN, D.J. and H.D. ZUCKER. Present-day medical management of Alcoholism. J.A.M.A., 153, 895, 1953.

GRAHAM, W.D. In vitro inhibition of liver aldehyde dehydrogenase by tetraethylthiuram disulphide, Journ. Pharm. & Pharmacol., 3, 160, 1951.

HALD, J. and E. JACOBSEN. A drug sensitising the organism to ethyl alcohol, Lancet, 2, 1001, 1948.

HINE, C.H., BURBRIDGE, T.N., MACKLIN, E.A., ANDERSON, H.H. and A. SIMON. Some aspects of the human pharmacology of tetraethyltiuram disulphide (antabus)-alcohol reactions, Journ. Clin. Investigation, 31, 317, 1952.

JACOBSEN, E. The metabolism of ethyl alcohol, Nature, 169, 645, 1952.

JACOBSEN, E. and O.M. LARSEN. Treatment of alcoholism with tetraethylthiuram disulphide, J.A.M.A., 139, 918, 1949.

KENNEY, A.H. and S.M. MELLINKOFF. Methyl alcohol poisoning, Ann. Int. Med., 34, 331, 1951.

KLEMAN, C.R., M.E. RUBINI, E. LAMBIN and F.H. EPSTEIN. Studies on alcohol diuresis II. The evaluation of ethyl alcohol as an inhibitor of the neurohypophysis, Journ. Clin. Invest., 34, 448, 1955.

KOPPANYI, T. Treatment of acute alcoholic poisoning, de "Alcoholism basic aspects and treatment", publication Nº 47 of Am. Ass. for the Adv. of Cien., H.E. Himwich, Washington D.C., 1957.

LEVINE, H. and M. BODANSKY. Determination of alcohol in tissue and body fluids. Summary of practical procedures for the pathological laboratory. Am. Journ. Clin. Path., 9, 159, 1939.

MARKHAM, J.D. and E.C. HOFF. Toxic manifestations in the Antabuse-Alcohol reaction. J.A.M.A., 152, 1597, 1953.

MARTENSEN-LARSEN, O. Five years experience with disulfiram in the treatment of alcoholics, Quart. Journ. Stud. Alcohol, 14, 406. 1953.

MITCHELL, E.A. Chlorpromazine in the treatment of acute alcoholism, Am. Journ. Med. Scien., 229, 363, 1955.

NEWMAN, H.W. Acute alcoholic intoxication, Stanford University Press, Stanford, 1941.

NEWMAN, H.W. and H.V. PETZOLD. The effect of tetraethylthiuram disulfide on the metabolism of ethyl alcohol, Quart. Journ. Stud. Alcohol, 12, 40, 1951.

RUBINI, M.E., C.R. KLEEMAN and E. LAMOIN. Studies on alcohol diuresis. I. The effect of ethyl alcohol on water, electrolite and acid-base metabolism, Journ. Clin. Investig., 34, 439, 1955.

RUSSEK, H.I., NAEGELE, C.F. and F.D. RAGAN. Alcohol in the treatment of angina pectoris. J.A.M.A., 143, 355, 1950.

SCHULMAN M.P., ZUREK R. and W.W. WESTERFELD. The pathway of Alcohol metabolism, de "Alcoholism basic aspects and treatment", publication Nº 47 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., H.E. Himwich, Washington D.C., 1957.

SCHULTZ, J.D., E.L. REA, J.F. FAZEKAS and J.C. SHEA. Chlorpromazine in the management of acute alcoholic states, Quart. Journ. Stud. Alcohol, 16, 245, 1955.

SMITH, J.A. Methods of treatment of delirium tremens, J.A.M.A., 152, 384, 1953.

STRAUSS, M.B., ROSENBAUM, J.D. and W.P. NELSON. The effect of alcohol on the renal excretion of water and electrolyte, Journ. Clin. Investigation, 29, 1053. 1950.

THIMANN, J. Newer drugs in the treatment of acute alcoholism with special consideration of meprobamate, de "Alcoholism. Basic aspects and treatment", publication Nº 47 of Am. Ass. for the Adv. of Scien., H.E. Himwich, Washington D.C., 1957.

VAN DYKE, H.B. and R.G. AMES. Alcohol diuresis, Acta endocrinol., 7, 110, 1951.

CAPITULO V

ANALGESICOS Y ANTITERMICOS

Los analgésicos y febrífugos forman una larga serie de medicamentos que tienen como característica común disminuir la fiebre y el dolor, pero que a diferencia del opio y derivados, ejercen su acción sin perturbar la conciencia. Asímismo su efecto analgésico se limita a cierto tipo de dolores como cefaleas, odontalgias, otalgias, algunas neuralgias, etc., pero son ineficaces en apendicitis, cólicos nefríticos, angor péctoris, etc., sobre los cuales actúa eficazmente la morfina y sucedáneos.

Antes de administrar el analgésico, el médico debe averiguar la causa del dolor, pues el enmascaramiento de este síntoma puede desorientar el diagnóstico con grave perjuicio para el paciente. Tal podría ocurrir, por ejemplo, en la apendicitis supurada, cuya dilación en la intervención quirúrgica puede dar lugar a que se instale una peritonitis.

El efecto analgésico de las drogas que estudiamos depende de la alteración que producen en la transmisión de los impulsos dolorosos desde la periferie hasta la corteza cerebral. La percepción del dolor puede ser modificada por factores psicológicos como la emoción principalmente; así, durante la lucha la percepción dolorosa disminuye siendo frecuente el caso de personas que son heridas y sólo sienten el dolor cuando ha pasado el combate. Del mismo modo, en las personas aprehensivas y nerviosas puede resultar insufrible un dolor tolerable para la generalidad. Lo aconsejable para este tipo de pacientes es tomar conjuntamente con los analgésicos, drogas sedantes del sistema nervioso central.

El efecto febrífugo de estas drogas depende principalmente de su acción sobre el hipotálamo. En personas apiréticas sólo bajan la temperatura a dosis tan altas que producen colapso.

En la fiebre, la caída térmica se acompaña casi siempre de congestión cutánea y sudor profuso; sin embargo, la diaforesis no es factor indispensable en el descenso de temperatura, habiéndose demostrado que si a una persona febril se le da un antipirético al mismo tiempo que atropina, el descenso térmico siempre se produce.

En los animales homeotermos la temperatura corporal se mantiene uniforme merced a mecanismos que regulan la producción y la eliminación de calor. La producción varía con la intensidad de las oxidaciones tisulares ; y la eliminación principalmente con la mayor o menor circulación sanguínea a

través de la piel. Cuando la temperatura ambiente es elevada, se produce vasodilatación periférica y diaforesis ; a la inversa, en un ambiente frío se produce vasoconstricción periférica para disminuir la pérdida de calor, y escalofrío que aumenta su producción. Es mediante estos mecanismos reguladores que la temperatura sólo sufre discretas oscilaciones fisiológicas en el curso de 24 horas. Estos cambios periféricos de tipo físico y químico que tienden a mantener constante la temperatura del organismo están controlados por los centros hipotalámicos que, a la manera de un termostato, envían impulsos reguladores hacia la periferia cuando son estimulados por una elevación o descenso térmicos en el organismo. Teóricamente, en la fiebre se elevaría el umbral de sensibilidad al calor en el hipotálamo, y de este modo el organismo se mantiene a una temperatura superior a la normal. Los antipiréticos rebajarían dicho umbral facilitando el envío de impulsos reguladores (aumento de la hidremia, vasodilatación periférica, diaforesis, etc.) que incrementan la pérdida calórica.

Clasificación de los analgésicos y antitérmicos

Los analgésicos y antitérmicos pueden ser clasificados en los grupos siguientes :

I. — DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO

El ácido salicílico se encuentra en algunos vegetales como el sauce, pero por lo general se le prepara sintéticamente. Tiene gran semejanza con el benzol. El *benzol* no es analgésico ni antitérmico, siendo muy tóxico. Al agregarle un radical OH se convierte en *fenol* que aunque es también irritante y tóxico tiene discretas propiedades analgésicas y antitérmicas. Si a la fórmula del fenol se agrega un radical COOH, se obtiene el *ácido salicílico*, droga que aun es irritante, por lo que no se le administra como ácido sino en forma de sales.

COOH / OH (anillo bencénico)

ACIDO SALICILICO

COOH / $O-CO-CH_3$ (anillo bencénico)

ACIDO ACETIL SALICILICO

El ácido salicílico es utilizado por su propiedad queratolítica en el tratamiento local de ciertas alteraciones de la piel; por ejemplo, en los callos y verrugas (la mayoría de preparados comerciales que se usan con este fin llevan ácido salicílico en su composición porque favorece la descamación de la capa córnea). También entra en la composición de productos usados en el tratamiento de ciertos eczemas y enfermedades cutáneas producidas por hongos. Además, tiene ligero efecto bacteriostático, por lo que puede detener ciertos procesos fermentativos.

SALICILATO DE SODIO

El salicilato de sodio tiene menor efecto irritante, caústico y queratolítico, y al mismo tiempo, mayor efecto analgésico y antitérmico. Sus principales acciones son las siguientes :

Sobre el aparato respiratorio. — Dosis terapéuticas prácticamente no modifican la respiración, pero dosis tóxicas producen marcada polipnea. El centro respiratorio es estimulado reflejamente a través de las fibras del vago en el estómago. En un primer momento se puede presentar alcalosis debido a la gran pérdida de CO_2 por la respiración acelerada, pero enseguida se produce acidosis metabólica.

Sobre el tracto gastrointestinal. — Parte del salicilato de sodio tomado por vía oral es transformado en ácido salicílico por el jugo gástrico. El ácido salicílico así liberado irrita la mucosa gástrica y da lugar a ardor y dolor epigástrico, náuseas, vómito y a veces diarrea.

En el hígado. — Estimula la producción de bilis: efecto que tiene aplicación práctica, por lo que el salicilato de sodio es incluído en la fórmula de muchos coleréticos. De otro lado, reduce la producción de protrombina.

Sobre el metabolismo. — Incrementa la eliminación de ácido úrico, fosfatos, nitrógeno, azufre, etc.

Sobre la sangre. — Como acabamos de exponer, deprime la formación de protombina y en consecuencia retarda la coagulación de la sangre.

En el tratamiento del reumatismo poliarticular crónico, cuando se administra salicilato de sodio por largos períodos, pueden aparecer petequias, hemorragias, zonas de equímosis, etc. La manera de contrarrestar el efecto antiprotrombinémico del salicilato es mediante la administración de vitamina K.

El salicilato de sodio es principalmente usado en el tratamiento del reumatismo. Las concentraciones sanguíneas de 25 mg.% producen alivio; a 40 mg.% marcado efecto terapéutico, y mayores de 40 mg.% producen efectos tóxicos.

La dosis de salicilato varía entre 10 - 15 gr. en 24 horas por vía oral. Con esta dosis casi siempre se obtienen concentraciones de 40 mg.% en sangre.

TOXICIDAD. — En el curso de la administración prolongada de dosis altas de salicilato se puede producir gastritis, polipnea e hipoprotrombinemia con la consiguiente dificultad en la coagulación sanguínea.

También pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad y presentarse el estado llamado *salicilismo*, caracterizado por cefalea, mareo, zumbido de oídos, confusión mental, sudor profuso, náusea, vómito y a veces diarrea. Si el grado de intoxicación es mayor aparecen pronunciados disturbios del sistema nervioso central como alucinaciones, delirio, convulsiones y coma. La hipoprotrombinemia se trata o, mejor aun, se previene mediante la administración de vitamina K, y para atenuar el efecto irritativo sobre la mucosa gástrica se debe impedir hasta donde es posible que el salicilato de sodio libere ácido salicílico, mediante la adición de bicarbonato a la solución del salicilato. De este modo el bicarbonato de sodio neutraliza al jugo gástrico y se dificulta el desdoblamiento en mención. Con el mismo fin es aconsejable administrar el salicilato en suspensiones gomosas o mucilaginosas, que forman una especie de capa protectora de la mucosa gástrica. Pero el bicarbonato de sodio

tiene una gran desventaja y es que facilita la eliminación urinaria del salicilato y baja la salicilemia a cifras a veces carentes de acción terapéutica.

Se ha encontrado que el ácido paraaminobenzoico posee efecto antirreumático débil, pero lo que es más importante, al contrario del bicarbonato, retarda la eliminación de salicilato y permite conservar salicilemias elevadas. En esta forma los niveles de salicilato en sangre aumentan de 2 a 5 veces. Esta es una asociación recomendable porque permite la administración del salicilato a dosis menores con lo que disminuyen las posibilidades de que cause irritación gástrica.

Aplicaciones terapéuticas. — Como ya hemos dicho, el salicilato de sodio se usa preferentemente en el tratamiento del reumatismo, enfermedad de etiología aun no bien esclarecida. Mejora el proceso, al parecer mediante su acción inhibidora sobre la hialuronidasa, enzima que actúa sobre el ácido hialurónico, componente de las estructuras mesenquimales y cuya actividad parece estar exagerada durante el proceso reumático. Esta explicación, sin embargo, no está perfectamente demostrada. De paso diremos que, sin embargo, esta enzima, la hialuronidasa, tiene aplicaciones terapéuticas de importancia por que es un factor de difusión que facilita la absorción de las soluciones inyectadas subcutánea o intramuscularmente.

Absorción y excreción del salicilato de sodio. — El salicilato, generalmente es administrado por vía oral. También se puede emplear la vía endovenosa, pero no es aconsejable porque en esta forma no se alcanzan concentraciones convenientes en el plasma y además irrita las venas. La absorción es rápida en las partes altas del tracto intestinal y débil en las bajas. A diferencia de lo que siempre se ha creído, no se concentra en mayor proporción en las articulaciones. En realidad, se le encuenra en todas las secreciones y tejidos del organismo. Por la orina es eliminado entre el 70 u 80% de la dosis ingerida, en gran parte conjugada con el ácido sulfúrico y el ácido glucorónico.

ACIDO ACETIL SALICILICO O ASPIRINA

Producto sintético de propiedades analgésicas y febrífugas más intensas. Su efecto irritante es inferior al del ácido salicílico y salicilato de sodio; sin embargo, también se descompone en el tracto gastrointestinal liberando ácido salicílico, por lo que en los tratamientos prolongados se puede presentar irritación gástrica.

Al igual que el salicilato, la aspirina inhibe la producción de protrombina por el hígado con la consiguiente disminución de la coagulación sanguínea, fenómeno que también se combate administrando vitamina K.

En cierto porcentaje de personas, la aspirina da lugar a síntomas de hipersensibilidad, en particular de carácter alérgico, como urticaria, edema angioneurótico, etc.; tales síntomas, aunque se pueden presentar en personas sanas, son más frecuentes en las que sufren de alguna enfermedad alérgica, lo que no quiere decir que toda persona alérgica sea idiosincrásica a la aspirina.

Dosis : de 0.40 a 0.50 gr. por vez y por vía oral producen efectos analgésicos y antitérmicos por espacio de 4 a 6 horas. Pasado el efecto se puede repetir la dosis. No produce ni habituación ni tolerancia.

SALICILATO DE METILO

Es un aceite volátil obtenido sintéticamente o por destilación al vapor de las hojas de la planta "Gaultheria procumbens". Se le aplica únicamente en forma de frotaciones cutáneas para aliviar el dolor local del reumatismo articular, contusiones, etc.

ACIDO GENTISICO

Se ha considerado que la acción antirreumática de los salicilatos se debe al ácido gentísico que se forma en su metabolismo, pero la dosis terapéutica de la sal sódica de este producto es de 10 gr. diarios ; es decir, una proporción mucho mayor que la que se puede formar en el organismo usando dosis terapéuticas de salicilato. De otro lado, los resultados terapéuticos en los enfermos en que se le usó fueron inconstantes y mucho menos satisfactorios que los obtenidos con el salicilato.

ACIDO GENTISICO

II. — DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA Y DE LA ACETANILIDA

A) Derivados de la Pirazolona

AMINOPIRINA. — La antipirina fue introducida en 1884 como analgésico y antitérmico y reemplazada casi inmediatamente por el derivado dimetilamínico, *piramidón o aminopirina*, que tiene efecto analgésico y antitérmico superior, y aunque no está exento de toxicidad, ésta es menor que la de la antipirina.

El uso del piramidón debido a sus efectos tóxicos particularmente sobre la sangre (agranulocitosis) ha sido descartado en algunos países. Sin embargo, utilizándolo en forma controlada, sus efectos tóxicos no son de temer. Su acción analgésica y antitérmica es parecida a la de la aspirina. La dosis útil es de 0.40 a 0.50 gr. por vez, en igual forma que la aspirina.

AMINOPIRINA

BUTAZOLIDINA O FENIL-BUTAZONA. — Es otro derivado de la pirazolona con efectos analgésicos y antitérmicos marcados, pero que se usa principalmente como antirreumático.

Actúa rápidamente en el reumatismo poliarticular agudo, mejorando la fiebre y los síntomas inflamatorios, incluso en aquellos casos donde fracasó el salicilato. Su mecanismo de acción parece que guarda relación con el de la cortisona. ¡ ACTH

Pese a ser un buen antirreumático, también produce efectos tóxicos en algunos casos ; así, origina trombocitopenia, hematuria, hematemesis, etc., disminuye la eliminación de sodio y favorece su fijación en los tejidos con la consiguiente retención de agua (este fenómeno explica el aumento de peso

que experimentan los pacientes reumáticos en el curso del tratamiento con esta droga). Al suspenderse su administración casi siempre se produce poliuria, con lo que se elimina el agua retenida por los tejidos, y desciende el peso corporal.

FENILBUTAZONA

Debido a su acción irritativa sobre la mucosa gástrica puede agravar los síntomas de la úlcera péptica. Ha producido algunos casos de agranulocitosis, así como de hepatitis.

Teniendo en cuenta su toxicidad, se debe controlar al enfermo mediante frecuentes análisis de sangre. En el 20 a 45 % de pacientes produce síntomas desagradables, y del 10 al 20 % tienen que abandonar el tratamiento.

DOSIS. Por vía oral se le usa en forma de grageas 2 a 3 veces al día. Por vía parenteral se usan las inyecciones intramusculares de 5 cc. de la solución al 30%.

B) Derivados de la Acetanilida

Producen buen efecto analgésico y antitérmico con acciones parecidas a las del piramidón. La acetanilida fue introducida en terapéutica en el año 1886, pero pronto se comprobó que es un tanto tóxica, por lo que se empezó a buscar compuestos de menor toxicidad. En la creencia de que la acetanilida es metabolizada en el organismo con la formación de paraaminofenol, se ensayó este producto comprobándose que tenía el mismo grado de toxicidad, pero al mismo tiempo se encontró que su derivado, la acetofenotidina, comercialmente llamado fenacetina, sí poseía ventajas.

Las dosis de fenacetina son iguales a las de la aspirina y piramidón: 0.40 a 0.50 gr. por vez y por vía oral. Sus efectos duran alrededor de 4 a 5 horas.

Los derivados de la acetanilida tienen efectos tóxicos, que se traducen por metahemoglobinemia, sulfahemoglobinemia, hemólisis de grado variable, albuminuria, y a veces colapso vascular y shock. Además se presentan erupciones cutáneas y mucosas como exantemas, urticaria, etc. e incluso fiebre, efecto contraproducente que desorienta al médico porque enmascara la evolución del proceso febril por el cual se aplica la droga.

III. — DERIVADOS DE LA FENIL-HIDRACIDA

Producen buen efecto analgésico y antitérmico. El representante más importante es la criogenina de uso muy común como antipiretico . La dosis varía entre 0.40 - 0.50 gr. por vez y por vía oral.

IV. — PRODUCTOS ANTIREUMATICOS Y ANTIGOTOSOS

En este grupo estudiaremos algunos productos preferentemente empleados en el tratamiento del reumatismo y la gota.

CINCOFENO Y NEOCINCOFENO

El cincófeno conocido más comúnmente como atofán está provisto de efecto analgésico y antitérmico; sin embargo, es empleado casi exclusivamente como *antigotoso*, porque aumenta la eliminación urinaria de ácido úrico y alivia la sintomatología. Su efecto uricosúrico es más pronunciado que el de los salicilatos. Debido a sus acciones tóxicas marcadas se prefiere utilizar su derivado, el etil-éster del metil cincófeno o neocincófeno.

COOH

N

CINCOFENO

$COOC_2H_5$

CH_3

N

NEOCINCOFENO

Gracias al neocincófeno, la excreción urinaria de ácido úrico se acompaña a veces de disminución de su concentración en sangre.

Tiene acción antiflogística, de aquí su empleo como antigotoso. Disminuye la hinchazón, el dolor y otros síntomas que caracterizan esta enfermedad.

A veces se observan reacciones idiosincrásicas como prurito, urticaria, erupciones diversas. Muchos de los síntomas de la intoxicación por neocincófeno son iguales a los del salicilismo. También es irritante de la mucosa gástrica. Se puede producir úlcera péptica experimental en perros usando dosis altas de neocincófeno por varios días.

Su acción tóxica más grave es la que ejerce sobre la célula hepática, pudiendo producir inclusive la atrofia amarilla del hígado.

Su empleo en el tratamiento de la gota se basa en sus propiedades uricosúricas, analgésicas y antiflogísticas. El tratamiento debe ser hecho bajo vigilancia médica. La dosis de neocincófeno varía de 0.30 a 1.00 gr. por vez y por vía oral ; dosis que se repite 3 a 4 veces al día. Debe asociársele a substancias alcalinizantes del tipo del bicarbonato de sodio, dieta rica en carbohidratos, y, cuando menos, la ingestión de 2 litros de agua en el curso de 24 horas.

ACIDO HIDROXIFENILCINCONICO

Es una droga de reciente introducción en la terapéutica. Está estrechamente relacionada con el cincófeno en su estructura química y acciones farmacológicas. Se le ensaya en el tratamiento de la fiebre reumática aguda y otras enfermedades del colágeno con resultados satisfactorios. La dosis es de 10 a 20 miligramos por kilo de peso. También se le está empleando en la artritis gotosa y en el esclerodermia, con resultados promisores. Muchos pacientes en los que se le ha empleado por largo período han presentado náusea, vómito, dolor abdominal y rash cutáneo.

COLCHICINA

La colchicina es un alcaloide que se obtiene de las semillas del *Colchicum autunale* o azafrán de las praderas. Fue aislado en 1920 por Peletier y Caventou.

Produce efectos dramáticos en los ataques agudos de gota. Se desconoce su mecanismo. No tiene acción analgésica y no es de valor en otros tipos de artritis. A dosis terapéuticas no es muy tóxica, pero a dosis mayores produce irritación gastrointestinal y diarrea. Si la dosis es aún más alta se presenta un cuadro tóxico caracterizado por dolor abdominal, gastritis, salivación intensa, náusea, vómito, diarrea, depresión general, adinamia, apatía, hipotensión arterial que puede llegar al colapso, dificultad en los movimientos de los miembros inferiores y compromiso de los músculos respiratorios con posibilidad de que aparezcan fenómenos asfícticos. El riñón, que es el órgano de su eliminación, también es irritado pudiendo sobrevenir hematuria u oliguria.

A dosis terapéuticas no afecta el aparato cardiovascular, y aunque la frecuencia respiratoria disminuye, se hace más profunda. Aplicada localmente sobre las mucosas o inyectada hipodérmicamente es muy irritante. Tiene propiedades analgésicas, antitérmicas y antigotosas, pero pese a ser antigotoso no aumenta la excreción de ácido úrico, ni en la gota ni en condiciones de salud. Una propiedad interesante de la colchicina es que detiene la mitosis celular, por lo cual se le sa usado en investigaciones de cancerología.

Dosis. — Se le emplea de preferencia y con magníficos resultados en el tratamiento del ataque agudo de gota a la dosis de un miligramo por vía oral y a continuación 0.5 mg. cada 3 horas hasta que mejora el dolor o aparecen los síntomas tóxicos (náuseas, vómitos, diarreas). No debe repetirse una nueva serie de tratamiento hasta tres días después de que estos síntomas han pasado.

PROBENECIDA O BENEMIDA

Esta droga sintética ha sido recientemente introducida en el tratamiento de la gota. Carece de acción analgésica y antitérmica, empero se incluye su estudio en el presente capítulo por sus propiedades antigotosas. Es un derivado del ácido benzoico. Actúa como antigotoso porque favorece la eliminación de ácido úrico por la orina, mediante un mecanismo de competencia por la posesión del glomérulo renal. El enfermo de gota, gracias a la benemida, incrementa la eliminación de ácido úrico porque mientras que la droga es retenida en la sangre, el ácido úrico es eliminado por el glomérulo. Se le administra a la dosis de 4 gr. al día por vía oral.

REFERENCIAS

ANDERSEN, A.H., ANDERSEN, E. and G.C. BRUN. Mechanism of the toxic action of salicylic acid due to respiratory stimulation with primary hyperventilation, Acta Med. Scandinav., 109, 336, 1941.

BAVIN, E.M., MACRAE, F.J., SEYMOUR, D.E. and P.D. WATERHOUSE. The analgesic and antipyretic properties of some derivatives of salicylamide, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 4, 872, 1952.

BECKETT, A.H. Analgesics : a general survey, Journ. Pharmacol & Exp. Therap., 4, 425, 1952.

BEECHER, H.K. Pain and some factors that modify it, Anesthesiology, 12, 633, 1951.

BODANSKY, O. Methemoglobinemia and methemoglobin — producing compounds, Pharmacol. Rev., 3, 144, 1951.

BOYLE, M.N., SMULL, K. and R. WEGRIA. The effect of sodium salicylate on the acid base balance of the blood, Am. Journ. Med., 3, 31, 1947.

BRODIE, B.B., LOWMAN, E.W., BURNS, J.J., LEE, P.R., CHENKIN, T., GOLDMAN, A., WEINER, M. and J.M. STEELE. Observations on the antirheumatic and physiologic effects of phenylbutazone (butazolidin) and some comparisons with cortisone, Am. Journ. Med., 16, 181, 1954.

CAMPBELL, E.F. Effect of phenylbutazone (3,5 dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl pirazolidin) on renal function, Proc. Soc. Exp. Biolog. Med., 84, 481, 1953.

CLARK, B.B., VAN LOON, E.J. and W.L. ADAMS. Respiratory and circulatory responses to acute methemoglobinemia produced by aniline, Am. Journ. Physiol, 139, 64, 1943.

COCHRAN, J.B. The respiratory effects of salicylate, Brit. Med. Journ., 2, 964, 1952.

DALGAARD-MIKKELSEN, S. On the renal excretion of salicylate, Acta Pharmacol Toxicol., 7, 243, 1951.

FERGUSON, F.C., Jr. Colchicine I. General pharmacology, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 106, 261, 1952.

FRIEDLAENDER, S. and S.M. FEINBERG. Aspirin allergy : its relationship to chronic intractable asthma, Ann. Int. Med., 26, 734, 1947.

GREEN, J. and P.O. WILLIAMS. Effect of butazolidine on the excretion of water and electrolytes, Lancet, 1, 575, 1953.

HEMMING. A. and W.C. KUZELL. The pharmacologic and clinical characteristics of phenylbutazones (butazolidin), Antibiotics & Chemother., 3, 634, 1953.

HOFFMAN, W.S. Metabolism of uric acid and its relation to gout, J.A.M.A., 154, 213, 1954.

LESTER, D., LOLLI, G. and L.A. GREENBERG. The fate of acetylsalicylic acid, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 87, 329, 1946.

MEYER, K. The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase, Physiol. Rev.. 27, 325, 1947.

MEYER, K. and C. RAGAN. The antirheumatic effect of sodium gentisate, Science, 108, 281, 1948.

PASCALE, L.R., DUBIN, A. and W.S. HOFFMAN. Therapeutic value of probenecid (benemid) in gout, J.A.M.A., 149, 1188, 1952.

SALASSA, R.M., BOLLMAN, J.L. and T.J. DRY. The effect of paraaminobenzoic acid on the metabolism and excretion of salicylate, Journ. Lab. & Clin. Med., 33, 1393, 1948.

WERBLOW, S.C. and J. NEBER. Agranulocytosis following phenylbutazone therapy, J.A.M.A., 151, 1286, 1953.

WILKINSON, E.L. and H. BROWN. The effect of butazolidin (phenylbutazone) on water and electrolite excretion, Am. Journ. Med. Scien., 225, 153, 1953.

WILLIAMS, F. and J.R. LEONARDS. Effect of sodium bicarbonate on renal excretion of salicylate, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 93, 401, 1948.

CAPITULO VI

OPIO, DERIVADOS Y SUCEDANEOS

El opio es el látex del *Papaver somniferum*, planta que crece principalmente en Egipto, Persia, India, China, los países balkánicos y Asia Menor. Su flor es conocida con el nombre de *amapola* y usada con fines ornamentales. El opio está contenido en casi todos los elementos de la planta, pero en mucha mayor proporción en la cápsula verde que persiste después de la floración. De ella se le extrae mediante incisiones en su superficie.

El opio contiene más de 20 alcaloides, pero los de mayor importancia desde el punto de vista terapéutico son : la morfina, la codeína y la papaverina. La proporción de alcaloides varía según la procedencia del opio. Los más ricos en morfina son los de Turquía y Yugoeslavia. El opio oficinal, usado en Terapéutica, contiene 10 % de morfina.

De acuerdo con su constitución química, los alcaloides del opio pueden ser clasificados en dos grupos fundamentales. La morfina, codeína y tebaína pertenecen al grupo del *fenantreno* ; y la papaverina, narceína y narcotina, al grupo de la *benzoil-isoquinolina*. Los demás alcaloides carecen de interés terapéutico.

Existen importantes diferencias farmacodinámicas entre los alcaloides de uno y otro grupo. Así, los fenantrénicos ejercen su acción principalmente sobre el sistema nervioso central, tienen efecto analgésico, hipnótico, éxcito-motor de la fibra muscular lisa y su uso continuado puede producir toxicomanía ; en cambio, los alcaloides isoquinolínicos carecen de efectos analgésico e hipnótico, relajan la fibra muscular lisa y no producen toxicomanía. Aun más, en algunos aspectos existe antagonismo entre los alcaloides de ambos grupos.

La proporción en que se encuentran los alcaloides en el opio es aproximadamente la siguiente : morfina 10 %, narcotina 6 %, papaverina 1 %, codeína 1 a 3 %, tebaína 0.2 %, narceína 0.2 %. Los demás alcaloides están contenidos en proporciones muy bajas.

Relación entre estructura química y acciones farmacológicas. — Los efectos analgésico y narcótico de la morfina dependen principalmente de la presencia del radical OH en la posición 3 de su fórmula. Cuando se reemplaza este OH por un CH_3 se obtiene la metil-morfina o codeína, pero sí el reemplazo se hace con un C_2H_5 se obtiene la etil-morfina o dionina. Tanto la codeína como la dionina tienen propiedades analgésicas e hipnóticas mucho menores, casi no producen toxicomanía, y son usadas de preferencia en el tratamiento de la tos. Si los OH son reemplazados por dos radicales CH_3CO

se obtiene la *diacetil-morfina* o *heroína* de propiedades semejantes a la morfina pero mucho más acentuadas. Si se trata la morfina con ácidos fuertes pierde una molécula de H_2O y se obtiene la apomorfina, droga que carece de acciones depresoras sobre el sistema nervioso central y que actúa como estimulante del centro emético. La introducción de un grupo alkilo en la posición 7 da lugar al metopon, droga de mayor efecto analgésico y de acciones emética y euforizante disminuídas. Por último, si en la molécula de morfina se substituye un grupo CH_3 por un radical alilo se obtiene la N-alil-normorfina o nalorfina, droga antagonista de la morfina.

MORFINA

Es el alcaloide más importante del opio. Hasta 1952 en que se le preparó sintéticamente, el *Papaver somniferum* era la única fuente de obtención de esta droga. Químicamente es un complejo derivado del fenantreno con una unión lactónica entre los carbonos 4 y 5 y con dos grupos OH : uno fenólico en posición 3 y otro alcohólico en posición 6. Los oxhidrilos son de capital importancia en las acciones de la morfina. El OH fenólico es el responsable principal de los efectos analgésico, constipante y depresor de la respiración, mientras que el OH alcohólico hasta cierto punto contrarresta estos efectos. La acción emética también puede depender de este OH.

N—CH3 CH2 H2 H H H CH2 (8) (7) (6) (3) O H OH H OH

MORFINA

Acciones. — Los efectos de la morfina son de extraordinaria importancia. Se deben principalmente a su acción sobre el sistema nervioso central, aunque también actúa sobre algunos órganos. Sus propiedades más importantes son las siguientes : a) analgésica, b) hipnótica, c) antitusígena, d) depresora del centro respiratorio, e) estimulante de la motilidad del músculo liso, f) emética, g) productora de toxicomanía. Indudablemente que la propiedad más importante es la analgésica, y es por la que se le usa a menudo.

Acciones sobre el sistema nervioso central. — Dosis terapéuticas de morfina disminuyen los movimientos voluntarios y producen quietud, reposo y somnolencia. A la propiedad hipnótica (que llamó mucho la atención de Seturner) es que la morfina (en honor a Morfeo) debe su nombre. En las personas no toxicómanas, 10 a 15 mg. de droga deprimen la actividad mental, particularmente la atención, la claridad del pensamiento, la percepción y la afectividad (en los habituados el efecto es opuesto en varios aspectos). A medida que la dosis es mayor, la depresión se intensifica y puede llegar al coma y aún a la muerte del paciente, si no es convenientemente tratado.

Aunque extremadamente infrecuente, hay personas idiosincrásicas a la morfina, en las que la droga puede no surtir efectos, o aun producir excitación de intensidad variable.

La susceptibilidad animal a la morfina dependería del grado de desarrollo cerebral. Esta razón explicaría por qué el hombre es el animal más sensible; en cambio, los reptiles y batracios que tienen un desarrollo cortical rudimen-

tario, pueden tolerar relativamente dosis 500 ó 600 veces mayores. Existen también marcadas diferencias que dependen de la especie; así, el conejo, el perro, el hombre y otros animales son deprimidos, mientras que el gato, león, tigre, caballo, asno, cabra, oveja, chancho, buey, etc. son estimulados. En el hombre, el efecto sobre el sistema nervioso central es fundamentalmente depresor; es decir, semejante al que producen los anestésicos generales, el alcohol, etc., pero a diferencia de estas drogas la morfina tiene acción selectiva sobre la respiración y percepción del dolor, funciones que son notablemente deprimidas con dosis que no afectan seriamente la conciencia. A diferencia de los analgésicos como la aspirina, piramidón, etc., la morfina a dosis terapéuticas deprime tanto la sensibilidad normal como la alterada o dolor.

El punto de acción de la morfina es central, afectando principalmente la corteza cerebral, los lóbulos frontales y el diencéfalo, pero su mecanismo íntimo es desconocido.

La morfina deprime los *núcleos subcorticales;* sin embargo, el de Eddinger es estimulado, lo que explica la miosis que produce. Algunos autores, sin embargo, consideran que la miosis es consecuencia de la depresión respiratoria con el consiguiente incremento de la tensión de CO_2 en la sangre, pues en los animales como el gato en que la morfina actúa como estimulante central y respiratorio, produce midriasis.

En el *bulbo,* la morfina deprime el centro respiratorio y el de la tos. El centro cardio-inhibidor es estimulado. La acción sobre el centro vagal es estimada como de carácter indirecto, o en relación con la depresión cortical.

A diferencia de la corteza cerebral que es deprimida, la médula espinal es estimulada. Ocurre como si el efecto depresor de la morfina sobre el neuroeje disminuyera a medida que se desciende de la corteza hacia la médula. Al contrario, los efectos estimulantes, disminuyen a medida que se asciende de la médula a la corteza cerebral. Seguramente que a este fenómeno se debe la marcada depresión que produce en el hombre y otros animales superiores y la notable resistencia, y aun estimulación, que se presenta en los reptiles y batracios. Todo lo contrario ocurre con la cocaína. Se ha podido comprobar en perros que la morfina administrada a grandes dosis produce convulsiones.

Sobre el aparato respiratorio. — La morfina deprime la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2. En el hombre y en la mayoría de los mamíferos la frecuencia respiratoria disminuye desde el inicio. Al principio la respiración puede ser lenta y superficial, pero a medida que la frecuencia disminuye, aumenta la profundidad, aunque tal aumento no es suficiente para compensar la deficiencia respiratoria producida por la bradipnea, y el total del aire inspirado por minuto puede descender a la mitad o menos. El alivio que produce la morfina en algunos enfermos disneicos no se debe a que mejore la oxigenación, sino a que mediante su acción sedante, reduce la sensación de sofocación. En las serias intoxicaciones, la respiración puede tomar el tipo "Cheynes-Stokes".

Sobre el aparato cardiovascular. — Dosis terapéuticas de morfina casi carecen de acción sobre el aparato cardiovascular; sin embargo, en un primer momento pueden producir ligera taquicardia, quizás debido a las náuseas que provoca. Esta taquicardia generalmente es seguida de leve bradicardia por estímulo de los centros vagales. Sólo a muy elevadas dosis, puede producir extrasístoles y aplanamiento o inversión de la onda T del electrocardiograma.

La morfina produce *vasodilatación cutánea* principalmente del cuello y cabeza, dando a la cara aspecto congestionado y sensación de calor, con picazón y malestar en algunos casos. También produce cierto grado de vasodilatación cerebral y en las áreas esplácnica y pulmonar.

La inyección subcutánea o intramuscular de dosis terapéuticas de morfina no modifica la presión arterial, pero la inyección endovenosa es seguida de hipotensión arterial por acción sobre los centros vasomotores aunque principalmente por vasodilatación periférica y muscular. En los perros se ha podido comprobar que con la administración endovenosa de sucesivas inyecciones de morfina en un breve período de tiempo, termina por desaparecer el efecto hipotensor; fenómeno que no tiene una explicación clara.

Sobre el aparato gastrointestinal. — La morfina produce vómito, debido a su acción estimulante sobre los quimiorreceptores de la zona "gatillo o disparadora" emética de Borison y Wang, situada en el área postrema del bulbo, y no por efecto estimulante directo del centro emético bulbar como hasta hace poco se ha creído. Dosis mayores de morfina actúan depresivamente sobre la "zona disparadora" e inhiben el vómito.

La morfina disminuye el tono y motilidad del estómago, pero aumenta el tono del píloro y antro pilórico. Este efecto que prolonga la estadía de los alimentos en el estómago puede ser fácilmente observado en la pantalla fluoroscópica mediante la administración de una comida opaca. Sobre el intestino actúa *estimulando el tono y los movimientos de tipo oscilatorio o pendular*, mientras que al mismo tiempo disminuye los movimientos peristáticos o de propulsión, lo cual contribuye a su acción constipante.

Influyen también en la acción constipante del opio y de la morfina la inhibición del reflejo de la defecación, la disminución de las secreciones del intestino y glándulas anexas, la mayor duración del tiempo en que las válvulas pilórica e íleocecal permanecen cerradas en relación con sus momentos de apertura y la marcada deshidratación del bolo fecal, porque al estar mayor tiempo en contacto con las vellocidades intestinales aumenta la absorción de agua.

La morfina disminuye la sensación de hambre, aunque este efecto parece ser principalmente de origen central.

Secreciones. — Disminuye las secreciones gástrica, biliar, pancrática y urinaria. Su efecto antidiurético se explica como estímulo de la secreción de hormona antidiurética del lóbulo posterior de la hipófisis. En contraste con la mayoría de las secreciones que resultan disminuídas, la secreción sudoral es notablemente estimulada.

Músculo liso. — La morfina, lo mismo que los demás alcaloides fenantrénicos, estimula el tono y produce contracciones de los órganos de musculatura lisa, como el intestino, vías biliares, útero, bronquios, uréteres, vejiga, etc.; en cambio, los alcaloides isoquinolínicos, en particular la papaverina, tienen acción relajadora.

Acción sobre el metabolismo. — Dosis terapéuticas de morfina no producen marcadas modificaciones. No obstante, el metabolismo basal, el consumo de oxígeno y la producción de gas carbónico disminuyen. En algunos casos se presenta moderada hiperglicemia y a veces glucosuria, debido a liberación de adrenalina. Además, dosis fuertes aumentan la reserva alcalina y producen hipercalcemia e hipopotasemia. Al deprimirse el consumo de oxígeno disminuye

la temperatura corporal; pero en la disminución térmica además intervienen la mayor irradiación de calor por vasodilatación cutánea, la disminución de la actividad muscular y la depresión de los mecanismos centrales reguladores de la temperatura.

Absorción y eliminación de la morfina. — La morfina se absorbe fácilmente por vía oral, subcutánea e intramuscular. Su administración endovenosa encierra gran peligro debido a la fuerte depresión y marcada hipotensión arterial que produce. Su excreción se realiza principalmente por el riñón, y sólo en muy pequeñas cantidades por las heces, saliva, bilis, leche y sudor. En su mayor parte es excretada en forma combinada, y solamente en pequeña proporción en forma libre. La mayor excreción ocurre en las primeras seis horas de la inyección, y a las 24 horas puede encontrarse en la orina el 75% de la dosis administrada. La morfina atraviesa fácilmente la barrera placentaria.

PREPARADOS FARMACEUTICOS Y DOSIS TERAPEUTICAS DEL OPIO. — Las acciones predominantes del opio son debidas a la morfina que contiene; sin embargo, se considera que el opio es más constipante y emético pero menos depresor del centro respiratorio que la morfina, y que debido a su contenido en papaverina es más útil que la morfina en el tratamiento de diarreas y cólicos de carácter espasmódico.

La dosis terapéutica de morfina es de 10 a 15 miligramos por vez y por vía subcutánea o intramuscular.

Los preparados del opio que con mayor frecuencia se usan son los siguientes :

Polvos de Opio	a la dosis terapéutica de	0.05 a 0.20 gr.	cada 24 horas
Extracto de Opio o Extracto Tebaico	,, ,,	0.05 a 0.10 gr.	,, ,, ,,
Polvos de Dover	,, ,,	0.20 a 1 gr.	,, ,, ,,
Láudano de Sydenham	,, ,,	1 a 3 cc.	,, ,, ,,
Elíxir Paregórico ...	,, ,,	5 a 20 cc.	,, ,, ,,
Pantopón	,, ,,	0.01 a 0.02 gr.	,, ,, ,,

Los polvos de opio, como su nombre lo indica, no son sinó el opio desecado y pulverizado. En Medicina se usa el llamado *Opio oficinal*, que contiene 10% de morfina. El extracto tebaico, que lleva su nombre porque fue en la ciudad de Tebas donde se le preparó por primera vez, es el extracto de opio con un contenido de morfina de 20 por ciento. Los polvos de Dover tienen aplicación como artitusígenos y antidiarreicos y son una mezcla de 10% de polvos de opio, 10% de polvos de ipeca, 40% de sulfato de potasio y 40% de nitrato de potasio. El objeto de los polvos de ipeca en esta fórmula es favorecer la expectoración y el de las sales de potasio, contrarrestar la acción antidiurética de la morfina. El láudano de Sydenham es la tintura de opio a la que se han agregado substancias aromáticas como azafrán, canela y clavo; su proporción de opio es de 10%, y su contenido en morfina es de 0.01 gr. por centímetro cúbico (XL a XLV gotas). Por último, el elíxir paregórico que se obtiene como producto secundario en la preparación de los que acabamos de estudiar, contiene 0.4% de opio y 0.04% de morfina. En su composición entran esencia de anís, ácido benzoico y alcanfor. 25 cc. de elíxir paregórico equivalen a 0.01 gr. de morfina.

El pantopón contiene los principales alcaloides del opio en sus proporciones naturales, a los que se ha liberado de impurezas y otras substancias. Sus efectos son semejantes a los de la morfina. Puede decirse que el pantopón tiene sobre el opio la ventaja de ser inyectable, y sobre la morfina, la de contener todos los alcaloides opiáceos.

Conociendo las concentraciones de opio en cada preparado se puede saber fácilmente su equivalente en morfina.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA MORFINA. — Indudablemente que la aplicación más importante y más frecuente de la morfina deriva de su acción analgésica; sin embargo, su uso debe reservarse para aquellos dolores que no ceden a la aspirina o pirazolonas, como ocurre en el angor pectoris, cáncer avanzado, cólicos nefríticos y biliares, etc., aunque en estos últimos casos es preferible asociarla a la atropina para aprovechar el efecto antiespasmódico de esta droga.

La morfina puede emplearse en el tratamiento de la *tos improductiva y rebelde*, aunque mucho más frecuentemente se usa la codeína o sucedáneos. Por su acción sedante, y pese a que deprime el centro respiratorio y en ninguna forma mejora la oxigenación, se le usa en la disnea del edema agudo del pulmón. Igualmente en ciertas hemorragias, como hematemesis, metrorragias, etc., porque, aunque carece de efecto hemostático, calma la excitación y el estado de ansiedad del paciente permitiendo cierto remanso circulatorio en el foco sangrante, lo que favorece la coagulación. También se le usa en las *hemoptisis*, por que además de actuar en la forma anotada contribuye a la coagulación en el foco sangrante al inhibir la tos del paciente; sin embargo, su uso en estos casos encuentra resistencia entre los especialistas quienes más bien la contraindican porque al suprimir la tos, parte de la sangre invade otros territorios pulmonares por vía bronquial pudiendo ocasionar nuevas siembras del bacilo tuberculoso. Por último, hemos visto ya que es de gran utilidad en la *medicación preanestésica.*

CONTRAINDICACIONES DE LA MORFINA. — La morfina está contraindicada en los niños, sobre todo en los lactantes, porque son extremadamente sensibles a la droga, pudiendo morir por depresión respiratoria. Igualmente se debe tener mucho cuidado, y usar dosis menores, en los ancianos y pacientes muy debilitados.

Por su acción analgésica, la morfina es usada con relativa frecuencia para disminuir los dolores del parto, pero como llega al niño mediante la circulación placentaria, éste puede nacer con el centro respiratorio deprimido y presentar fenómenos asfícticos. Debido a sus acciones antidiurética y vasodilatadora cerebral se le contraindica en pacientes oligúricos o con hemorragia cerebral. Por último también está contraindicada en el alcoholismo agudo, en el delirium tremens y en los procesos convulsivos.

INTOXICACIÓN AGUDA. — La intoxicación aguda por morfina ocurre casi siempre como consecuencia de la inyección de altas dosis a personas no adictas a esta droga.

Normalmente, la inyección subcutánea o intramuscular de una dosis terapéutica produce marcada depresión del sistema nervioso central que se manifiesta sobre todo por sueño del que el paciente puede ser despertado con relativa facilidad, pero al que retorna tan luego se le deja tranquilo. Este estado generalmente dura breves horas y al desaparecer deja sensación nauseosa, se-

quedad de la garganta y discreta cefalea; pero si la dosis es suficientemente elevada, la somnolencia, se transforma en torpor y coma, la respiración se deprime profundamente y los movimientos respiratorios se hacen superficiales y muy espaciados, pudiendo adoptar el tipo Cheyne-Stokes. La pupila se contrae intensamente, se hace puntiforme y permanece así hasta los momentos finales en que se dilata al máximo. Esta dilatación terminal no es debida a la droga, sino consecuencia de la asfixia. En el estado de coma el paciente se torna cianótico, con la piel caliente aunque la temperatura interna disminuye, y suda profusamente. El pulso se hace lento y difícilmente perceptible; la presión arterial desciende un tanto y el corazón aunque late débilmente no se detiene hasta poco después de la parálisis respiratoria. Durante el coma morfínico la diuresis disminuye notablemente, no sólo por estímulo en la producción de hormona antidiurética, sino también por la marcada hipotensión arterial. En los niños, y raramente en los adultos, el estado de coma puede ser precedido por convulsiones.

La muerte se debe en última instancia a la parálisis respiratoria. Dos síntomas que son casi característicos del coma morfínico son la diaforesis y la miosis pronunciada; sin embargo, altas dosis de barbitúricos también pueden contraer la pupila. En la intoxicación por opio el aliento del paciente tiene olor característico.

En el tratamiento de la intoxicación aguda por opio o por morfina se han usado estimulantes respiratorios como la niketamida, cafeína y drogas similares; se han empleado la respiración artificial y el lavado gástrico, etc., pero en el momento actual la nalorfina es la droga de elección; sin embargo, es conveniente conservar en calidad de auxiliares, medidas terapéuticas como oxígenoterapia, estimulantes de la presión arterial y de la respiración, etc.

Intoxicación crónica (*Morfinomanía*). — La administración repetida de opio o morfina conduce a la intoxicación crónica, que se caracteriza principalmente por dependencia o adicción y desarrollo de tolerancia.

Los adictos pueden tolerar impunemente dosis que resultarían fatales en una persona normal. La tolerancia no se presenta con respecto a las acciones excitatorias de la morfina; así, los efectos constipante y constrictor pupilar persisten en el morfinómano. Existe tolerancia cruzada entre la morfina y varios alcaloides fenantrénicos naturales o semisintéticos del opio, por lo que una persona tolerante a estas drogas lo es además a la codeína, heroína, metopón, dihidromorfina, etc. Después de algunas semanas de suspendida la administración desaparece la tolerancia pero si se reinicia su uso, la tolerancia se instala en esta vez con mayor facilidad y rapidez.

La supresión repentina de la droga da lugar al llamado "síndrome de abstinencia" que se caracteriza por *disturbios psicológicos* como intranquilidad,desasosiego, excitación y compulsión, o sea el deseo de conseguir la droga por cualquier medio, y por *disturbios fisiológicos* que son más graves y se inician con bostezos, sensación de frío, a veces mioclonías, dificultad respiratoria, vómito, diarrea, dolores abdominales, sudor profuso, insomnio, gran excitación, delirio, hipotensión arterial, etc. Todos estos síntomas se intensifican a medida que pasa el tiempo para alcanzar su máximo entre el segundo y tercer día, pudiendo durar más de una semana. Algunos morfinómanos han muerto en el curso del síndrome de abstinencia. La administración de la droga durante este período produce un cambio inmediato en el paciente con desaparición de la sintomatología anotada.

El morfinómano es por lo general una persona débil de carácter y en muchos casos es su personalidad anormal la que lo ha conducido a la toxicomanía; por lo que, más que como vicioso, debe ser considerado como enfermo. Muchas teorías tratan de explicar el fenómeno de la adicción o toxicomanía, pero ninguna es completamente satisfactoria.

Hasta hoy no se conoce el medio seguro y eficaz de curar radicalmente esta toxicomanía, siendo un serio escollo la personalidad del morfinómano. Se han ensayado varias drogas y procedimientos, pero en muchos casos en que se alcanzan resultados satisfactorios el paciente reincide poco después. Por lo general, el morfinómano es débil de voluntad, sin control sobre sí mismo, y aunque puede desear liberarse de la droga, es incapaz de realizar los esfuerzos necesarios para conseguir este fin. Por eso se recomienda que el tratamiento se haga en nosocomios especializados, bajo vigilancia médica, particularmente psiquiátrica, y que una vez curado el paciente regrese periódicamente a nuevas sesiones de psicoterapia. De todos los métodos ensayados para suprimir la droga, sólo subsisten dos como fundamentales: uno que es drástico y consiste en la supresión brusca de la droga con la consiguiente aparición de los síntomas de abstinencia, y el otro que consiste en la substitución de la morfina por la metadona y, enseguida, en la reducción paulatina de la dosis de esta droga, hasta su completa supresión.

SUCEDANEOS DE LA MORFINA

Pese a que la morfina es un analgésico poderoso, está lejos de ser la droga ideal para el tratamiento del dolor. Como ya hemos visto, conjuntamente con sus acciones sedante y analgésica, deprime el centro respiratorio, actúa como constipante y emético, y lo que es singularmente grave, su uso continuado conduce a la toxicomanía. Es por estas razones que desde hace tiempo se trata de obtener una droga que posea las ventajas de la morfina pero que esté exenta de sus inconvenientes. Pese a los esfuerzos y a la infinidad de drogas producidas, hasta hoy es muy poco lo que se ha adelantado y la morfina no ha sido definitivamente substituída.

Los principales sucedáneos de la morfina son los siguientes :

DIHIDROMORFINONA. — Conocida comercialmente con el nombre de Dilaudid, químicamente difiere de la morfina en que el OH alcohólico es reemplazado por un oxígeno cetónico. Experimentalmente se ha comprobado que es mucho más activa que la morfina, pero que al mismo tiempo es más tóxica. En el hombre actúa como un poderoso analgésico y, aunque no produce marcado efecto emético y constipante, deprime profundamente la respiración. Su acción es de menor duración que la de la morfina.

El dilaudid se administra por vía subcutánea a la dosis de 1 a 2 miligramos, es decir alrededor de la quinta parte de la dosis de morfina; y por vía oral en tabletas de 1 a 4 miligramos. Produce toxicomanía casi con la misma facilidad que la morfina.

METOPON. — Droga semisintética que se prepara a partir de la tebaína. Su efecto analgésico es casi el doble del de la morfina. Casi no tiene efecto emético, constipante y sedativo. Su acción depresora sobre el centro respiratorio también es menor. Produce toxicomanía, pero ésta se desarrolla más lentamente que con la morfina, y es efectivo por vía oral. El metopón, en con-

secuencia, posee algunas ventajas sobre la morfina y se le recomienda especialmente para el tratamiento del dolor en enfermos incurables. Se le puede administrar subcutáneamente a la dosis de 5 a 8 miligramos.

PETIDINA. — La petidina, también conocida como demerol, dolantina, meperidina, etc., es una droga sintética, de ligera acción sedante sobre el sistema nervioso central. A igualdad de dosis es menos tóxica, menos sedante, menos hipnótica, menos analgésica y menos depresora del centro respiratorio que la morfina; y, a diferencia de esta droga, relaja la fibra muscular lisa, actuando como espasmolítica, acción por la que guarda parecido con la atropina. Sin embargo, es posible observar que algunas estructuras de fibra lisa son estimuladas simultáneamente. Tiene la ventaja sobre la morfina de producir analgesia no acompañada de narcosis, lo que es de importancia sobre todo en el tratamiento del dolor en pacientes ambulatorios. A grandes dosis estimula el sistema nervioso central y puede producir convulsiones.

Se le inyecta generalmente por vía subcutánea o intramuscular a la dosis de 0.05 a 0.10 gr. por vez. También puede ser administrada por vía oral o en supositorios. Contrariamente a lo que en círculos extramédicos se cree, la petidina produce toxicomanía.

METADONA O AMIDONA. — Droga sintética de efecto analgésico superior al de la morfina, pero que al igual que ésta, puede producir toxicomanía, Su toxicidad es algo inferior. Generalmente se le administra por vía oral en tabletas de 5 a 10 miligramos por vez. También puede ser inyectada por vía subcutánea o intramuscular a la dosis de 2.5 a 5 mg. Los síntomas de abstinencia son menos intensos que con la morfina, por lo que se le utiliza como substituto en el tratamiento de la morfinomanía ; pero naturalmente a continuación se reduce paulatinamente la dosis de metadona hasta su completa supresión. En esta forma el síndrome de abstinencia es de leve intensidad y de corta duración.

METADONA

DROMORAN. — Droga semisintética. Se prepara a partir de la morfina. Existe en las formas racémica, levógira y dextrógira. La forma levógira está provista de efecto analgésico que experimentalmente resulta cuatro veces mayor que el de la morfina. Lamentablemente, su efecto depresor de la respiración, estimulante de la fibra muscular lisa y su capacidad de producir toxicomanía son más marcados que los de la morfina. Es activo por vía oral, y la duración de su efecto es una o dos veces mayor que el de la morfina. Se le emplea a la dosis de 1.5 a 3 mg. por vez, oral o parenteralmente. La forma racémica es también analgésica, pero la levógira es más activa. La forma dextrógira y el d-metil-dromoran están des-

DROMORAN

provistos de acción analgésica y narcótica pero tienen marcado efecto antitusígeno que es aprovechado en terapéutica.

HEROINA O DIACETILMORFINA. — Fue preparada por Heinrich Dresser en 1898. Se obtiene acetilando los dos radicales OH de la morfina. Sus acciones son semejantes a las de esta droga, pero más intensas, por lo que sus dosis son sólo un cuarto o un quinto de las correspondientes a la morfina.

La heroína produce adicción y tolerancia con gran facilidad. Lamentablemente la gente del hampa no ha tardado en descubrir que su propiedad estupefaciente es superior a la de otras drogas, por lo que en algunos países la han convertido en el elemento preferido en el tráfico de estupefacientes. Además, mientras que la morfina se administra por vía inyectable, la heroína puede ser absorbida por la nariz, lo cual simplifica su administración y facilita la difusión de la toxicomanía. La supresión brusca de la heroína es seguida de muy peligrosos y severos síntomas de abstinencia. Parece que entre las toxicomanías la heroinomanía es la que reviste caracteres más serios en los Estados Unidos.

Teniendo en cuenta la facilidad con que engendra grave toxicomanía, casi imposible de curar, particularmente en los casos inveterados, es que mediante acuerdos internacionales, en muchos países se ha proscrito el uso de esta droga.

PANTOPON. — El pantopón u omnopon es una mezcla de los alcaloides purificados del opio en las proporciones en que se encuentran en esta droga al estado natural. Su contenido de morfina es más o menos cinco veces mayor que el del opio y casi el cincuenta por ciento de su peso corresponde a morfina. Sus efectos predominantes corresponden a los de esta droga. Se le administra a la dosis de 20 miligramos. Sus indicaciones y contraindicaciones son las mismas que las de la morfina, pero en la actualidad se le usa muy poco.

OTROS DERIVADOS DE LA MORFINA

APOMORFINA. — Aunque la apomorfina no es un sucedáneo de la morfina, existen marcadas relaciones de carácter químico entre ambas drogas. Se le obtiene tratando a la morfina con ácidos fuertes u otros agentes deshidratantes que le substraen una molécula de agua. Este cambio da lugar a un nuevo alcaloide, la apomorfina, droga que pierde notablemente el efecto depresor sobre el sistema nervioso central, pero que conserva sus propiedades estimulantes.

En el hombre, dosis de 5 a 10 miligramos por vía subcutánea producen náuseas y vómito por estímulo de la zona disparadora emética de Borison y Wang y no por acción directa irritativa sobre el tracto gastrointestinal. Esto se evidencia por el hecho de que pequeñas dosis por vía parenteral producen efecto más rápido e intenso que dosis altas administradas por vía oral. Además, en animales, en los que experimentalmente se extirpa el estómago, produce siempre los movimientos característicos del vómito. Ocasionalmente se presenta un estado depresivo después del efecto emético. Grandes dosis pueden deprimir marcadamente el sistema nervioso central, y prevenir el vómito. Concomitantemente, y aun a dosis terapéuticas, se presenta sensación de debilidad muscular, sudor y aumento de las secreciones salivar, lacrimal, nasal y bronquial.

Su efecto emético puede ser aprovechado en el tratamiento de algunas intoxicaciones o envenenamientos. Con el vómito se elimina gran parte del tó-

xico ingerido; sin embargo, su uso es generalmente reemplazado por el repetido lavado gástrico mediante una sonda apropiada.

N-ALILNORMORFINA (Nalorfina). — La N-alilnormorfina o nalorfina resulta de sustituir en la fórmula de la morfina un grupo metilo. ligado al nitrógeno de la cadena etenamina, por un radical alilo (CH_2- CH-CH_2). Este simple cambio hace que la nueva droga se comporte como un antagonista de la mayoría de los efectos de la morfina y sucedáneos, de tal modo que la euforia, el vómito, miosis, analgesia, depresión respiratoria, somnolencia, bradicardia, oliguria, hipotermia, etc., que producen estas drogas son prevenidos o antagonizados por la nalorfina. Hasta hace poco, y basándose exclusivamente en experimentos en animales, se ha creído que la nalorfina no solamente carece de efecto analgésico sino que antagoniza también esta acción de la morfina y sucedáneos; pero investigaciones en humanos han revelado que tiene marcado efecto analgésico, casi comparable al de la morfina, pero que lamentablemente no puede ser aprovechado en terapéutica debido a los efectos indeseables de la droga y a que existe el peligro de que al aplicarla con fines analgésicos a un morfinómano se le puede desencadenar un síndrome de abstinencia.

No existen indicios de que la nalorfina produzca toxicomanía. Así lo indican los experimentos en exmorfinómanos que recibieron nalorfina por un largo período y en quienes no se presentó el síndrome de abstinencia al suspender bruscamente la droga.

La nalorfina es casi inefectiva por vía oral, por lo que sólo se le usa por vía subcutánea, intramuscular y, en algunos casos, endovenosa. Se desconoce su mecanismo de acción y la suerte que corre en el organismo.

N-ALILNORMORFINA

Aplicaciones terapéuticas. — Son muy importantes las aplicaciones terapéuticas de la nalorfina. Todas se basan en su antagonismo con la morfina y sucedáneos :

a) *En la depresión respiratoria del recién nacido.* — Cuando a las parturientas se inyecta morfina o sucedáneos para aliviar el dolor del parto, se corre el peligro de que estas drogas lleguen al niño por la circulación placentaria y le depriman el centro respiratorio. Al no encontrarse expedito el centro respiratorio para entrar en funciones inmediatamente después del nacimiento, pueden sobrevenir fenómenos asfícticos.

En tal caso, la inyección de 10 miligramos de nalorfina endovenosamente a la madre, breves minutos antes del parto, disminuye notablemente el período que media entre el nacimiento y el inicio de la respiración y llanto del niño. Si el caso lo requiere se puede administrar la nalorfina en dosis menores directamente a la vena del cordón umbical del recién nacido. Niños con el centro respiratorio profundamente deprimido, cianóticos, con gran relajación muscular y en los que otros tratamientos hubieran fracasado, se han salvado con el empleo de la nalorfina.

Debe quedar bien establecido que esta droga sólo es efectiva en la depresión respiratoria producida por morfina o sucedáneos. No actúa sobre la

depresión producida por barbitúricos, anestésicos generales, traumatismos, desprendimiento prematuro de la placenta, etc.

b) *En el despistaje de toxicómanos.* — En los habituados a la morfina o sucedáneos, la nalorfina precipita en el término de algunos minutos los característicos síntomas de abstinencia. El efecto es aún más manifiesto en los toxicomanos que presentan gran dependencia de carácter físico.

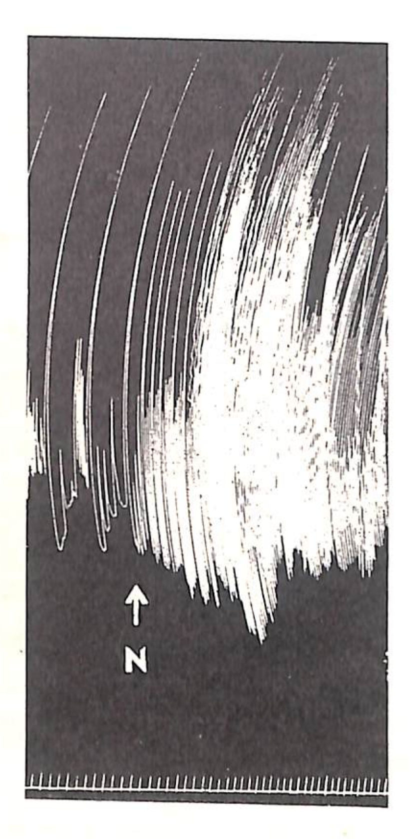


Fig. Nº 6. — ANTAGONISMO MORFINA-NALORFINA. Perro de 8 kilos de peso con profunda depresión respiratoria producida por la inyección endovenosa de 20 mg. por kg. de clorhidrato de morfina. En el punto indicado por la flecha se le inyectó por la misma vía 5 mg. por kg. de nalorfina. Obsérvese el inmediato estímulo de la frecuencia y amplitud respiratorias.

Cuando en una persona se sospecha toxicomanía por morfina o sucedáneos, basta la administración de nalorfina para salir rápidamente de dudas. Ya no es preciso aislar al presunto morfinómano durante días en espera de la aparición espontánea de la crisis de abstinencia, lo que requiere atención médica permanente durante un tiempo prolongado, además del control para evitar la provisión clandestina de la droga, lo que falsearía la prueba. Con la nalorfina es depistaje se hace en 30 ó 60 minutos.

Este procedimiento no deja de entrañar peligro. En los toxicómanos inveterados puede desencadenar severos síntomas de abstinencia que ponen en peligro su vida, particularmente si sus condiciones físicas son malas. Por eso, se recomienda administrar la nalorfina en forma fraccionada ; por ejemplo, con intervalos de 20 minutos, se inyecta subcutáneamente primero 3 miligramos luego 5 y, por último, 8. Si después de 30 minutos de la última dosis no se manifiestan los síntomas de abstinencia se puede tener casi la certeza de que la persona no es adicta a la morfina ni a la larga serie de sus sucedáneos. Un resultado negativo no excluye, sin embargo, en forma definitiva, la posibilidad de que el paciente haya estado usando ocasionalmente pequeñas dosis de estas drogas o que haya sido un toxicómano activo hasta pocas semanas antes de la prueba.

c) *En la intoxicación aguda por morfina o sucedáneos.* — El tratamiento de la intoxicación aguda por morfina o sucedáneos ha sido hasta hace poco exclusivamente de carácter sintomático. Se han usado analépticos como la coramina, metrazol, cafeína y algunos simpáticomiméticos, a la vez que respiración artificial y otras medidas auxiliares. Con el advenimiento de la nalorfina se tiene una droga específica para estos casos, pues, tratado convenientemente un individuo en estado comatoso puede recuperarse por completo en un

lapso de 2 a 4 horas. La dosis de nalorfina necesaria depende del grado de intoxicación. Es recomendable, sin embargo, empezar el tratamiento con 10 mg. por vía subcutánea o endovenosa y seguir con dosis menores cada 15 minutos, de acuerdo con la evolución del paciente.

En los últimos tiempos se viene estudiando experimentalmente una nueva droga, el 3-hidroxi-N-alilmorfina, también llamada *Levalorfan*, la cual guarda con el *d-Dromoran* la misma relación que la nalorfina con la morfina, habiéndose encontrado que es un antagonista eficaz contra la depresión respiratoria producida por el levodromoran y petidina.

OTROS ALCALOIDES DEL OPIO DE UTILIDAD TERAPEUTICA

Como ya hemos dicho, en el opio existen más de veinte alcaloides, pero sólo estudiaremos los que tienen interés terapéutico. Del grupo del fenantreno, además de la morfina que ya conocemos, nos interesa la codeína ; del grupo de la benzoil-isoquinolina, la papaverina y la narcotina.

CODEINA (Metilmorfina). — El efecto analgésico de la codeína es inferior al de la morfina, pero su acción neuroestimulante es mayor. Se estima que sus efectos hipnótico y analgésico son aproximadamente un sexto de los correspondientes a la morfina. En cambio, su acción depresora sobre el centro de la tos es mayor. Su acción estimulante sobre la médula espinal también es más intensa que la de la morfina, produciendo hiperreflexia a dosis altas. Sus efectos gastrointestinales son menores, aunque a altas dosis también produce constipación. En pequeña proporción es demetilada por el hígado con su consiguiente transformación en morfina.

La codeína muy difícilmente puede producir toxicomanía en una persona normal ; sólo se registran unos pocos casos. Sin embargo, debido a que en los morfinómanos evita la aparición del síndrome de abstinencia y a la posibilidad de su conversión química en morfina, se le somete a los controles que rigen para las drogas capaces de producir toxicomanía. Como antitusígeno se le usa por vía oral a la dosis de 6 a 10 centigramos cada 24 horas.

CODEINA

DIONINA o etilmorfina, alcaloide semisintético que se prepara por etilación de la morfina, guarda estrecha similitud con la codeína. Tiene efectos y aplicaciones semejantes. Su posología es prácticamente la misma.

DIHIDROCODEINA. — Es un derivado sintético de la codeína. Sus acciones son semejantes aunque la capacidad de producir toxicomanía es algo mayor. Sin embargo, debido a su acción más prolongada se le puede administrar en dosis menores (5 a 10 miligramos tres o cuatro veces al día). Es de utilidad en el tratamiento de las toses rebeldes del sarampión, neumonía y de ciertas formas de tuberculosis.

PAPAVERINA. — La papaverina, alcaloide del grupo de la benzoil-isoquinolina difiere notablemente de la morfina. Se le puede obtener del opio o sintéticamente. Carece de las acciones hipnótica, analgésica, depresora del

centro respiratorio, emética, constipante, etc. de la morfina. No produce toxicomanía, relaja la fibra muscular lisa y posee débil acción anestésico-local. Carece de efecto depresor sobre la corteza cerebral y, a grandes dosis, incrementa la excitabilidad refleja y puede producir mioclonías y contracciones espasmódicas de los músculos esqueléticos, efectos que parecen tener su origen en la médula espinal.

La papaverina produce bradicardia en forma más acentuada que la morfina, fenómeno que aparentemente se debe a su acción sobre la fibra miocárdica. A dosis moderadas por vía oral o intramuscular tiene acción antifibrilante, lo cual es de interés terapéutico ; no obstante, por vía endovenosa puede producir arritmia o acentuar la ya existente.

PAPAVERINA

Por su acción relajadora de la musculatura lisa, se le emplea en el tratamiento de los espasmos bronquiales, ureterales, de las vías biliares, etc. Igualmente, al relajar las paredes arteriales es de utilidad en el tratamiento sintomático de la hipertensión arterial, angina de pecho, infarto del miocardio, etc. Generalmente, se le administra por vía oral a dosis que varían entre 0.10 y 0.20 gr. cada 24 horas ; pero dada su escasa toxicidad se le puede usar a dosis mayores. Hay casos en que en forma fraccionada se puede inyectar por vía endovenosa más de un gramo en 24 horas.

NARCOTINA. — Estudios practicados en los Laboratorios Merck (U.S. A.) revelan que la narcotina posee efecto antitusígeno semejante al de la codeína y que a dosis terapéuticas tiene sobre esta droga las ventajas siguientes : escasa toxicidad, gran margen de seguridad, no crea toxicomanía, no produce constipación y no deprime el centro respiratorio. La narcotina carece del efecto analgésico y narcotizante de los derivados fenantrénicos. Se le recomienda en el tratamiento de la tos a la dosis de 15 mg. tres o cuatro veces al día.

OTRAS DROGAS NATURALES DE EFECTO NARCOTICO

Vamos a revisar brevemente los aspectos farmacológicos de la *Cannabis sativa* y de la *Opuntia cylindrica*.

CANNABIS SATIVA. — De la *Cannabis sativa* o *cáñamo indiano* se obtiene un producto que con fines estupefacientes se fuma o ingiere y, aunque raramente, se aspira por vía nasal. Su consumo está bastante difundido en el Suroeste de los Estados Unidos, México y en algunos países de Asia. Se le conoce vulgarmente con los nombres de hashish, haxis, marihuana, rosamaría y otros.

La *Cannabis sativa* es el narcótico más importante de los pueblos islámicos. Parece que esta droga, lo mismo que la cerveza y el vino, se cuenta entre las substancias embriagadoras conocidas por la humanidad desde muy remotos tiempos. El nombre de *hashish* parece estar en relación con el Hassan Ibn Sabah, jefe de una secta de origen mahometano, personaje que, dotado de gran inteligencia y desprovisto de escrúpulos, desempeñó papel preeminente a fines del siglo XI, pues conquistó la fortaleza de la montaña de Alamut junto al Mar Caspio, instaurando un régi-

men de terror sobre Siria, Kurdistán y Norte de Persia. Se dice que para adueñarse de la voluntad de sus secuaces, les servía una bebida embriagadora a base de hashish, y durante el sueño los transportaba a un hermoso jardín donde disfrutaban de los más exquisitos placeres. Después de algunos días de orgía y en pleno estado de embriaguez eran regresados a su acostumbrado ambiente y al despertar les hacía creer que habían estado en el Paraíso prometido por Mahoma y les ofrecía la repetición de esos goces a condición de que le prestaran obediencia ciega. Este grupo de hombres que sembró el terror por sus acciones sanguinarias, causó grandes estragos entre los guerreros de las Cruzadas, quienes los llamaban *assassines*, relacionándolos con Hassan, el nombre de su jefe. De la palabra *assassines* deriva la palabra francesa *assassin* y la española *asesino*.

De acuerdo con P.O. Wolff, "el cabecilla mexicano Pancho Villa, antes de entrar en combate, obligaba a fumar marihuana a sus aguerridas huestes revolucionarias con el objeto de que lucharan sin temor a la muerte; mientras que fuera de estos momentos, precisamente por el efecto peligroso, prohibió su uso con todo rigor ese mismo Pancho Villa que difundió en todo México la conocida canción de *La Cucaracha*, que por falta de marihuana no quiere caminar...".

El principio activo de la planta es una fenol-aldehida, de color rojizo y consistencia oleosa o resinosa que lleva el nombre de "canabinol".

Antiguamente se le usaba como hipnótico y sedante, pero su uso con fines médicos ha sido abolido ; en consecuencia, sus preparados han dejado de ser oficiales.

Los síntomas producidos por el *Cannabis sativa* consisten particularmente en una mezcla de depresión y excitación, de ahí que el médico francés R. Blondel dijera en 1887 que "cada vicioso del hashish tiene la embriaguez que merece". Los efectos particularmente psicológicos están en relación con condiciones individuales como cultura, medio ambiente y estado de ánimo del sujeto. Sin embargo, es posible describir hasta cierto punto los efectos característicos del hashish : poco después de su administración el paciente se muestra somnoliento y en estado semiconsciente, con alteraciones del juicio, pero con exaltación de la imaginación y fantasías, cuyo contenido, como hemos dicho, varía con la personalidad del individuo. Se altera la conciencia del tiempo y del espacio, de tal modo que los minutos parecen días y los metros, kilómetros. La conciencia no se pierde completamente, porque casi siempre el sujeto se da cuenta que los sueños no son reales. Más tarde, los sueños alternan con momentos de completa inconsciencia, de los que aun puede ser despertado con relativa facilidad. El célebre poeta Charles Baudelaire (1821-67), toxicómano según propia confesión, hace en su libro *Paraísos Artificiales* una descripción muy interesante de los efectos del hashish.

La intoxicación crónica por esta droga acarrea serias modificaciones de la personalidad. Los habituados llegan a hacerse extraños a sus familiares y limitan sus relaciones sociales a un determinado grupo de personas de sus mismas aficiones ; disminuyen su exactitud y capacidad para el trabajo, pierden la autoestimación y vergüenza, se tornan antisociales, ociosos y con gran tendencia a la irritabilidad de carácter. Debido a estas razones y a la gran proporción de criminales que hay entre ellos, está muy justificada la prohibición del uso del hashish.

La curación de esta toxicomanía no es tan difícil como la producida por la morfina. Con el hashish sólo se presenta dependencia psíquica pero no física. El tratamiento de los habituados puede hacerse aún suprimiendo súbitamente la droga, porque no se presentan serios síntomas de abstinencia. El tratamiento, sin

embargo, debe hacerse en establecimientos hospitalarios especializados. Después de la cura, el paciente debe ser protegido contra las recaídas, alejándolo de sus antiguas amistades y procurándole una existencia ordenada y cómoda con la ayuda de la Asistencia Social.

MESCALINA. — La mescalina es un alcaloide que se encuentra en algunos cactus como el *Lophophora williamsii*, muy abundante en México. En el Perú existe en la llamada *Opuntia cylindrica*, popularmente conocida con el nombre de "San Pedro". En los departamentos del Norte del Perú es usada empíricamente por los brujos o curanderos en forma de un cocimiento en que intervienen otras plantas.

De la corteza de este cactus, Gutiérrez Noriega ha extraído la mescalina y ha estudiado sus efectos en gran número de personas sanas que se prestaron al experimento, encontrando que al administrar dosis adecuadas por vía oral se producían alteraciones de la coordinación de los movimientos, mareo y a veces náusea, vómito y leve aumento de la temperatura corporal. En la esfera psicológica los cambios fueron aún más interesantes. Los sujetos presentaron notables alteraciones de la percepción, de la afectividad, de la conciencia del yo y aumento del tiempo de reacción sensorial. Aproximadamente a las dos horas de la ingestión de la droga, los síntomas alcanzaron su máxima intensidad y se presentaron paraidolias, visiones fantásticas, ilusiones y alucinaciones visuales y auditivas, notables alteraciones de la percepción del espacio y del tiempo, estados de confusión mental, alteraciones en la asociación de ideas, fantasías con impresión de realidad vivida, euforia, a veces angustia, irritabilidad, tristeza y transiciones bruscas entre opuestos estados afectivos. Los síntomas mentales desaparecieron después de 10 ó 12 horas *sin dejar secuelas.*

La mescalina produce transitoriamente la llamada *esquizofrenia experimental.* Muchas personas, durante las pocas horas que dura su efecto, experimentaron la sensación de haber vivido largos años, sentían que la música que expresamente se les tocaba salía de la radio a manera de olas de hermosos colores ; al buscar algo en los bolsillos les parecía que introducían la mano en una profundidad sin fin ; al mirar por una ventana sentían como si su cuerpo estuviese al mismo tiempo en la sala de observaciones y paseándose en el jardín, etc.

REFERENCIAS

ANDREWS, H.L. The development of tolerance to demerol. Journ. Pharmac. & Exp. Therap., 75, 338, 1942.

AXELROD, J. The enzimatic conversion of codeine to morphine, Journ. Pharmacol. and Exp. Therap., 115, 259, 1955.

BENSON, W.M., STEFKO, P.L. and L.O. RANDALL. Comparative pharmacology of levorphan, racemorphan and dextrorphan and related methyl ethers, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 109, 189, 1953.

BORISON, H.L. and S.C. WANG. Physiology and Pharmacology of vomiting, Pharmacol. Rev., 5, 193. 1953.

BRECKENRIDGE, C.G. and H.E. HOFF. Influence of morphine on respiratory patterns, Journ. Neurophysiol., 15, 57, 1952.

CRAWFORD, J.D. and B. PINKHAM. The physiology of morphine antidiuresis, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 133, 431, 1955.

CHEN, K.K. Pharmacology of methadone and related compounds, Am. New York Acad. Scien., 51, 83, 1948.

DE BODO. R.C. The antidiuretic action of morphine, and its mechanism, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 82, 74, 1944.

ECKENHOFF, J.E., HOFFMAN, G.L., Jr. and L.W. FUNDERBURG. N. allylnomorphine: an antagonist to neonatal narcosis procuded by sedation of the parturient, Am. Journ. Obst. & Gynec., 65, 1269, 1953.

FRASER, H.F. Tolerance to and physical dependence on opiates, barbiturates and alcohol, Anual Rev. Med., 8, 427, 1957.

FRASER, H.F., and J.A. GRIDER. Treatment of drug addiction, Am. Journ. Med., 14, 571, 1953.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. y G. CRUZ SANCHEZ. Alteraciones mentales producidas por la Opuntia Cylindrica. Rev. Neuro Psiq., 10, 422, 1947.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. y G. CRUZ SANCHEZ. Psicosis experimental producida por la opuntia cylindrica, Rev. Neuro-Psiq., 11, 155, 1948.

ISBELL, H. The newer analgesic drugs; thier use and abuse, Ann. Int. Med., 29, 1003, 1948.

ISBELL, H. and H.F. FRASER. Addiction to analgesics and barbiturates. Pharmacol. Rev. 2, 355, 1950.

ISBELL, H., and W.M. WHITE. Clinical caracteristics of addictions, Am. Journ. Med., 14, 558, 1953.

ISBELL, H. Medical aspects of opiate addiction, Bull. New York Acad. Med.. 31, 886, 1955.

KEATS, A.S. and TELFORD, J. Nalorphine a potent analgesic in man, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 117, 190, 1952.

KEPES, E.R. Effect of demerol on the cerebrospinal fluid pressure, Anesthesiology, 13, 281, 1952.

KIRCHHOF, A.C. and N.A. DAVID. Clinical experience with methadon (dolophine), Anesthesiology, 9, 585. 1948.

LINDER, E. and L.N. KATZ. Papaverine hydrochloride and ventricular fibrillation, Am. Journ. Physiol., 133, 155, 1941.

MANNERING, G.J., DIXON, A.C., BAKER, E.M. and T. ASAMI. The "in vivo" liberation of morphine from codeine in man, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 111, 142, 1954.

SEEVERS, M.H., and L.A. WOODS. Phenomena of tolerance, Am. Journ. Med., 14, 546, 1953.

SOEHRING, K. Progresos en el tratamiento del dolor desde la obtención de la morfina, Rev. Información Med. Therap., 6, 241, 1953.

TERRY, J.G. and F.L. BRAUMOELLER. Nalline: an aid in detecting narcotic users, California Med., 85, 299, 1956.

VOGEL, V.H., ISBELL, H. and K.W. CHAPMAN. Present status of narcotic addiction; with particular reference to medical indications and comparative addiction liability of the newer and older analgesic drugs, J.A.M.A., 138, 1019, 1948.

WIKLER. A. Conferences on therapy. Treatment of drug addiction, New York State Journ. Med., 44, 2124, 1944.

WIKLER, A. Sites and mecanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system, Pharmacol. Rev., 2, 435, 1950.

WIKLER, H., FRASER, H.F. and H. ISBELL. N-allylnormorphine: effects of single doses and precipitation of acute "abstinence sindromes" during addiction to morphine, methadone or heroin in man (post-addicts), Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 109, 8, 1953.

WIKLER, A. and R.W. RASOR. Psychiatric aspects of drug addiction, Am. Journ. Med., 14, 566, 1953.

WOLFF, P.O. La marihuana en la América Latina. La amenaza que constituye, El Ateneo, Buenos Aires, 1948.

WOLFF, P.O. The treatment of drug addicts. A critical survey, Bull. Health Organ.. League of Nations, 12, 455, 1945-1946.

WONG, S.C. and V.V. GLAVIANO. Locus of emetic action of morphine and hydergine in dogs, Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 111, 329, 1954.

YONKMAN, F.F. The actions of demerol and morphine on gastrointestinal musculature, Anesth. & Analg., 23, 207, 1944.

ZAPATA ORTIZ, V. La N-alilnormorfina, Rev. Viernes Med., 3, 282, 1953.

CAPITULO VII

ANESTESICOS LOCALES

Son drogas que bloquean los impulsos nerviosos sensitivos de un área corporal localizada e impiden que tales impulsos lleguen a la corteza cerebral. En consecuencia, el efecto anestésico se limita a la zona corporal donde se distribuyen las fibras nerviosas afectadas por la droga.

El descubrimiento de la anestesia local y su introducción a la clínica es uno de los más felices acontecimientos científicos. En 1860, Niemann, quien ya había aislado la cocaína, observó que la aplicación de esta droga sobre la lengua produce sensación de adormecimiento. Pocos años después (1868), nuestro compatriota Tomás Moreno y Maiz, por aquel tiempo Jefe de la Sanidad Militar peruana, practicó experimentos con cocaína en animales pequeños con el objeto de comprobar si las hojas de coca están provistas de acción estimulante, y observó la pérdida de la sensibilidad del animal en las zonas en que inyectó la droga. Al publicar sus resultados hizo hincapié en la posibilidad de usar la cocaína en Cirugía, como anestésico local. Lamentablemente sus observaciones pasaron inadvertidas. Von Anrep en 1879 encontró que la inyección subcutánea de cocaína produce insensibilidad en el sitio de la inyección, y aunque parece que este autor también concedió al fenómeno importancia práctica en Medicina, su observación corrió la misma suerte que la de Moreno y Maiz hasta 1884, en que Karl Koller, de Viena, presentó sus estudios en que demostró la utilidad de esta droga como anestésico local, por lo cual más tarde le concedieron el premio Nóbel de Medicina. El descubrimiento tuvo tal acogida que al año siguiente se habían practicado miles de operaciones quirúrgicas usando la cocaína como anestésico local. Lamentablemente, como consecuencia de su uso tan difundido y de que aun no se tenía una idea exacta de las dosis convenientes, pronto aparecieron las desventajas de la droga, principalmente su alta toxicidad y su capacidad de producir toxicomanía. No obstante, la cocaína siguió siendo el único anestésico local empleado hasta 1905 en que Einhorn sintetizó la procaína que, aunque menos potente, no produce adicción y sus efectos tóxicos son mucho menores. Desde entonces se han preparado centenares de agentes de este tipo, pero la procaína mantiene su posición preponderante y se le sigue usando con profusión.

Conviene recordar que los anestésicos locales son venenos protoplasmáticos y que el contacto prolongado de concentraciones elevadas con células vivientes, puede producir daño o muerte celular. Sin embargo, en concentraciones terapéuticas sólo producen bloqueo transitorio de la conducción de los impulsos sensitivos.

No es uniforme la susceptibilidad de las terminaciones nerviosas a la acción de los anestésicos locales. Los nervios sensitivos son afectados mucho antes que los motores. Se acepta que las sensaciones se pierden en el orden siguiente: en primer lugar desaparece la percepción del dolor, después la del frío, calor, rozamiento y presión profunda. En lo que respecta al gusto, lo primero que se pierde es la percepción del sabor amargo, en segundo término, la de los sabores dulce y ácido, y, por último, la del sabor salado. Igualmente en un tronco nervioso mixto, primero se paralizan las fibras conductoras del calor y de la sensación de contacto, enseguida las que conducen las sensaciones de frío y calor, y, mucho después, las fibras motoras. Parece pues que las fibras delgadas son más susceptibles que las gruesas, y las amielínicas más que las mielinizadas.

MECANISMO DE ACCIÓN. — No existe una explicación clara sobre el mecanismo de acción de los anestésicos locales. Sin embargo, parece que el bloqueo de la transmisión de los impulsos nerviosos se debe a estabilización del potencial de la membrana nerviosa o a elevación del umbral de excitabilidad, fenómenos que a su vez se deberían a la combinación de la molécula del anestésico con grupos polares de la capa lipoproteica de la membrana nerviosa.

Condiciones que debe reunir el anestésico local ideal. — El anestésico local ideal debe ser potente y de amplia zona manejable, debe ser soluble en agua y de rápida difusión en las fibras nerviosas; su efecto anestésico debe ser de aparición inmediata y de larga duración, no debe ser irritante de los tejidos en que se inyecta, no debe producir toxicomanía ni reacciones alérgicas; debe ser termoestable para permitir su esterilización, no debe producir reacciones desagradables como cambios vasomotores, estimulación o depresión cardíaca o estimulación del sistema nervioso central, debe ser compatible con los vasoconstrictores del tipo de la adrenalina, noradrenalina, etc. Como podrá deducirse, no existe droga que reúna todas las condiciones enumeradas pese a que muchas de ellas están presentes en los anestésicos conocidos. Es por esto que continúa la búsqueda de nuevos productos de este tipo.

METODOS DE LA ANESTESIA LOCAL. — La anestesia local puede ser producida por diferentes métodos. Los más importantes son los siguientes :

ANESTESIA POR PINCELACIÓN O ANESTESIA POR CONTACTO. — Consiste en la aplicación de la solución o del ungüento anestésico, directamente a la superficie de las membranas mucosas. El efecto es muy débil sobre la piel sana debido a su muy escaso poder de penetración a través de la capa córnea.

La anestesia por pincelación es preferentemente usada en Oftalmología y Otorrinolaringología. También se le aplica para insensibilizar heridas o ulceraciones. Salvo que se usen anestésicos poco solubles, los efectos son relativamente breves porque son absorbidos con facilidad, particularmente por las mucosas inflamadas.

ANESTESIA POR INFILTRACIÓN. — Consiste en la inyección de la solución anestésica bajo la piel o en los tejidos que han de ser incindidos en el acto operatorio. Con ello se consigue el bloqueo de las terminaciones nerviosas sensitivas. En este tipo de anestesia es recomendable proceder en un primer momento a la inyección superficial y después a la profunda, en una zona circular que corresponda al sitio a someterse a la intervención quirúrgica.

ANESTESIA TRONCULAR. — Consiste en la inyección de la solución anestésica en la proximidad de los troncos nerviosos de la región que se va a

intervenir. La extensión de la zona anestesiada depende de la distribución de los nervios sensitivos que se bloqueen. Con esta técnica se produce muy buena anestesia local y las posibilidades de que se presente el shock son mucho menores que con la anestesia general.

Su empleo requiere experiencia y conocimiento de la inervación de la zona operatoria. Debe tenerse cuidado de no lesionar el nervio con la aguja.

ANESTESIA ESPINAL O SUBARACNOIDEA. — La inyección del anestésico se practica en el espacio subaracnoideo, introduciendo la aguja en el canal raquídeo a través de un espacio intervertebral de la columna lumbar.

Generalmente se toma como referencia una línea horizontal que pasa sobre las crestas ilíacas. En el punto en que dicha línea corta la columna vertebral y que corresponde al tercer o cuarto espacio intervertebral, se hace la punción.

La extensión del efecto anestésico con esta técnica depende: a) del nivel de la columna vertebral en que se practica la punción. A medida que este punto es más alto la anestesia será de mayor extensión. En algunos casos es posible obtener anestesia un tanto por encima de la región umbilical, comprometiendo la región abdominal inferior y miembros inferiores. Esta técnica no debe usarse para anestesia de la mitad superior del cuerpo, porque al comprometer los segmentos torácicos de la médula espinal se puede bloquear los nervios intercostales o el frénico, con la parálisis respiratoria consiguiente. b) De la posición del paciente. En efecto, si éste adopta la posición de Trendelemburg, el anestésico se desplaza a los segmentos superiores de la médula y la anestesia es más alta. A la inversa, si debido a la posición del enfermo el tórax se encuentra en un nivel superior al de la mitad inferior del cuerpo, el anestésico desciende y la extensión de sus efectos es menor. c) La concentración de la solución también modifica la altura de la anestesia: las concentraciones hipertónicas se desplazan con menor facilidad y en consecuencia existen menos posibilidades de que alcancen los centros superiores.

Peligros de la anestesia raquídea. — La anestésia raquídea, aparte de la relativa dificultad de su ejecución, encierra algunos peligros. Los principales son: 1) *Debido a la acción de la droga*: a) Los anestésicos locales actúan tanto sobre las fibras sensitivas como sobre las motoras y vegetativas. La parálisis del simpático produce vasodilatación periférica, y la parálisis de las fibras motoras, relajación muscular y estasis sanguíneo con disminución del retorno venoso. Estos factores pueden dar lugar a hipotensión arterial y shock, por lo que es conveniente el uso simultáneo de efedrina como profiláctico. b) La solución anestésica puede ascender en el espacio subdural por alguna de las razones expuestas y producir anestesia de los nervios intercostales, frénico, etc., y, en consecuencia, parálisis respiratoria. 2) *Como consecuencia de la punción lumbar en sí*: no es raro que después de pasado el efecto del anestésico, el paciente se queje de cefalea durante 24 ó 48 horas. También puede presentar náuseas y vómitos, parálisis intestinal o vesical, parestesias de los miembros y aún parálisis transitorias.

Contraindicaciones. — La anestesia intrarraquídea no debe usarse en los enfermos con insuficiencia cardíaca o renal, con hipotensión arterial, o en estado de shock. Tampoco es conveniente en los casos de septicemia, enfermedades de la piel en el sitio de inyección, enfermedades de la columna vertebral o lesiones medulares.

ANESTESIA EPIDURAL. — Consiste en la inyección de la solución anestésica en el espacio epidural. Esta técnica no debe ser confundida con la anestesia espinal, en la cual la inyección se practica en el espacio subaracnoideo.

En la epidural se anestesia los troncos nerviosos cuando aun están rodeados por la duramadre. En esta forma el anestésico no se pone en contacto directo con la médula espinal, lo que permite conseguir anestesias que alcanzan hasta la parte superior del tórax sin afectar significativamente la respiración ni la circulación.

Anestesia caudal o intrasacral. — En la anestesia caudal se introduce la aguja por el agujero sacro inferior y se inyecta la solución en el espacio epidural en las proximidades de los nervios que forman la "cola de caballo". Produce una anestesia de tipo troncular que se extiende a los órganos pélvicos, periné, etc. La administración controlada y continua de las soluciones anestésicas por esta vía se ha utilizado para aliviar los dolores del parto. El uso de esta técnica requiere habilidad y experiencia.

La anestesia epidural y la caudal tienen ventajas sobre la espinal porque la solución anestésica no se pone en contacto directo con la médula y menos aún con los centros bulbares.

Anestesia para-vertebral. — En esta anestesia se inyecta la solución en las vecindades de las raíces nerviosas, inmediatamente después de su salida por el agujero de conjunción. Este método es de gran utilidad porque permite anestesiar grandes troncos nerviosos y ganglios simpáticos paravertebrales.

Anestesia intravascular. — Consiste en la inyección endovenosa o intraarterial del anestésico en un miembro previamente ligado y, en consecuencia, con la circulación estancada. En esta forma se consigue una profunda insensibilidad de la porción distal del miembro; pero casi no se le emplea por el peligro que representa el brusco pasaje del anestésico a la circulación general. No obstante, en los últimos años se ha reactualizado un tanto el uso de inyecciones endovenosas de procaína para disminuir la excitabilidad cardíaca, para aliviar el dolor de zonas traumatizadas, inflamadas o edematosas y para reforzar la anestesia general por ciclopropano, barbitúricos, óxido nitroso, etc.

La procaína aplicada cuidadosamente por esta vía, ha demostrado su utilidad en el alivio de dolores que no ceden a la morfina, como en ciertas fracturas, quemaduras, artritis, etc. y para aliviar el dolor post-operatorio. También es útil en el tratamiento de la enfermedad de suero, urticaria y otros procesos alérgicos en que fracasan los antihistamínicos. No se conoce el mecanismo de este efecto.

Otros procedimientos

Además del empleo de anestésicos locales, puede conseguirse la pérdida de la sensibilidad regional mediante procedimientos físicos como el *enfriamiento*. En efecto, los líquidos volátiles de bajo punto de ebullición como el cloruro de etilo, cloruro de metilo, éter, etc. al ser rociados sobre la piel se evaporan rápidamente, produciendo notable descenso de la temperatura local y bloqueo de las impresiones dolorosas a nivel de las terminaciones nerviosas periféricas. Con este mismo fin se recurre a la aplicación directa de nieve carbónica o de bolsas de hielo. Lamentablemente, con todos estos procedimientos sólo se consigue una anestesia de poca intensidad que compromete la piel pero muy poco los planos profundos.

Otro procedimiento físico es la "*ligadura fortis*" o compresión mediante la venda Smarch. Se ha utilizado para la anestesia de los miembros, pero es un método traumatizante y poco eficaz.

Por último, se han usado drogas como el alcohol y la combinación de quinina y úrea, que al actuar como venenos protoplasmáticos conducen a la degeneración de las fibras nerviosas con que se ponen en contacto y al bloqueo de los impulsos sensitivos por tanto tiempo como sea preciso para la regeneración de dicha fibra. También es de lamentar que estas drogas son muy irritantes y dolorosas, y su acción puede ser irreversible, por lo que ya no se les usa en la clínica.

De todo lo expuesto, podemos deducir que la anestesia local, aunque no está exenta de peligros, tiene ventajas sobre la anestesia general particularmente en ciertos pacientes como los ancianos, en estado de shock o muy debilitados.

POTENCIACION DEL EFECTO DE LOS ANESTESICOS LOCALES. Existen drogas que administradas conjuntamente con los anestésicos locales intensifican y prolongan sus efectos. Las aminas hipertensivas y en particular la epinefrina, al producir vasoconstricción local, retardan la absorción de las soluciones anestésicas y en consecuencia prolongan sus efectos. Las soluciones de cocaína no precisan de la adición de epinefrina porque de por sí tienen acción vasoconstrictora. En las soluciones de anestésicos del grupo aminoalcohol se agrega adrenalina en proporciones que varían entre 1/25,000 a 1/50,000.

Los álcalis transforman los anestésicos locales al estado básico, con lo que facilitan su penetración a las fibras nerviosas e intensifican su efecto. Lamentablemente, este fenómeno no puede ser siempre usado con ventajas debido a que los anestésicos al estado básico son irritantes de los tejidos.

COCAINA

La cocaína es un alcaloide que se encuentra en las hojas de coca (*Erythroxylon coca*) y otras especies de *Erythroxylon* que crecen principalmente en Perú y Bolivia.

En 1902, Willstater estableció su fórmula química y preparó la droga sintéticamente. Es la metilbenzoilecgonina.

La cocaína es un éster que por hidrólisis se descompone en metanol, ecgonina y ácido benzoico. La ecgonina está estrechamente relacionada con la atropina de la que difiere por tener un grupo CHCOOH en lugar del grupo CH2 en la posición 2. A esto se debe el parentesco químico entre cocaína y atropina.

ECGONINA

COCAINA

En la preparación industrial de cocaína ya no se procede a aislar la molécula intacta de este alcaloide a partir de las hojas de coca; más bien se procura obtener la ecgonina que es fácilmente recombinada con proporciones adecuadas de ácido benzoico y alcohol metílico con lo que se resintetiza la molécula original de cocaína y se obtiene un mayor rendimiento de droga.

Acciones sobre el sistema nervioso. — La acción más importante de la cocaína es la que se refiere a la parálisis de las terminaciones nerviosas sensitivas, es decir, su efecto anestésico local. La cocaína actúa sobre el neuroeje

estimulando poderosamente los centros superiores y, paradójicamente, deprimiendo en grado moderado la médula espinal.

En el hombre, perro, gato, conejo, etc., es decir, en los vertebrados superiores, la cocaína produce efectos predominantemente estimulantes que pueden terminar con convulsiones y muerte; pero en los batracios y reptiles el efecto es completamente opuesto, es decir que la inyección de cocaína en estos animales produce de inmediato marcada depresión. Nos explicamos este fenómeno como dependiente del grado de desarrollo cerebral de las diferentes especies. En los animales como el hombre en que predomina el desarrollo cerebral, los síntomas son principalmente de carácter estimulante; mientras que en aquellos otros como los reptiles, en que el desarrollo cerebral es rudimentario, y en los que más bien existe un predominio espinal, el efecto es depresor.

Acción sobre el aparato cardiovascular. — La cocaína al actuar sobre el miocardio produce taquicardia, y a dosis muy altas extrasístoles y aun fibrilación ventricular y muerte.

Aplicada localmente sobre las membranas mucosas actúa directamente sobre las paredes vasculares y produce vasoconstricción. Es por esto que en la práctica de la anestesia local resulta innecesario combinarla con adrenalina. Más aun, debido a que retarda la destrucción de la adrenalina por la aminoxidasa, la asociación cocaína-adrenalina puede dar lugar a marcados síntomas de excitación simpática.

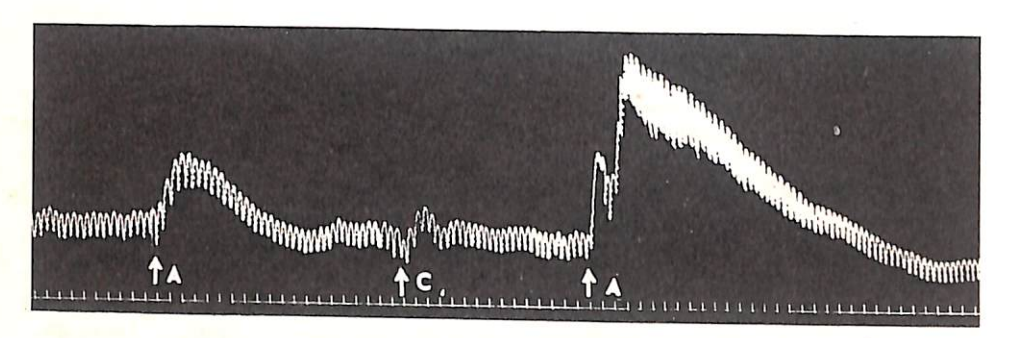


Fig. Nº 7. — POTENCIACION DE LA HIPERTENSION ADRENALINICA POR COCAINA. Perro de 12 kgs. de peso anestesiado con nembutal. En el punto señalado por la primera flecha se le inyectó endovenosamente 0.02 mg. de adrenalina. La flecha central corresponde a la inyección endovenosa de 3 mg. de cocaína por kg. La tercera flecha corresponde a una nueva inyección de adrenalina (la misma dosis, 0.02 mg.). Obsérvese que en esta oportunidad la hipertensión adrenalínica es mucho más pronunciada y de mayor duración.

La cocaína aumenta discretamente la presión arterial, fenómeno que parece deberse tanto a la vasoconstricción inicial como al aumento del volumen minuto, pero la inyección endovenosa de dosis altas produce hipotensión arterial por depresión del miocardio y dilatación arteriolar. En algunas ocasiones, la cocaína y. aunque con menos frecuencia otros anestésicos, han producido repentina parálisis respiratoria o colapso circulatorio seguido de la muerte del paciente. No se conoce la causa exacta de este fenómeno.

Sobre la respiración. — Dosis pequeñas de cocaína producen ligero estímulo respiratorio. Dosis elevadas deprimen la respiración. El final de una intensa intoxicación aguda es la parálisis respiratoria.

La temperatura casi siempre aumenta por acción de la cocaína. El aumento es proporcional al grado de intoxicación. Por lo general, es sólo de unos décimos de grado centígrado, pero se han registrado casos en que el aumento alcanza 5ºC. La hipertermia aparentemente se debe a: a) acción directa de la droga sobre los centros termorreguladores; b) vasoconstricción superficial que disminuye la pérdida de calor, y c) mayor producción de calor, como consecuencia de la excitación motriz. Esta hipertermia cocaínica no se presenta en los animales anestesiados ni en aquéllos en que experimentalmente se destruye el centro termorregulador. En los animales curarizados la hipertermia es mucho menor, lo que prueba la importancia de la agitación motriz. Sin embargo, en los animales no anestesiados aunque permanezcan completamente inmóviles mientras actúa la cocaína, como ocurre en aquellos perros en que esta droga produce catalepsia, siempre se produce discreta elevación térmica. En experimentos practicados en humanos en condiciones de reposo mientras masticaban hojas de coca también se ha podido comprobar elevación de la temperatura.

La elevación del metabolismo basal por acción de la coca y de la cocaína es más constante que la elevación de la temperatura. Bajo la acción de esta droga, aun cuando la temperatura casi no se modifique se observa significativo aumento del metabolismo.

Acción sobre el trabajo muscular. — En busca de una explicación al reconocido efecto antifatigante de las hojas de coca y de la cocaína, se han practicado estudios sobre la contracción de los músculos esqueléticos, pero los resultados han demostrado siempre que la cocaína no incrementa la energía de contracción muscular, de donde se deduce que esta droga contrarresta la fatiga mediante su acción estimulante sobre la corteza cerebral, enmascarando así la sensación de cansancio.

Absorción y eliminación. — La cocaína se absorbe fácilmente por las vías oral, subcutánea, intramuscular y por las membranas mucosas, principalmente cuando están congestionadas o presentan fisuras o ulceraciones. No se absorbe a través de la piel intacta pero sí cuando ésta pierde su capa córnea.

El 10 ó 15 por ciento de la cocaína absorbida es eliminada sin modificaciones por el riñón. El resto es metabolizado por el hígado y otros tejidos.

Aplicaciones terapéuticas. — Debido a su alta toxicidad y a la facilidad con que induce toxicomanía, la cocaína ha sido completamente desplazada de la terapéutica por los anestésicos locales sintéticos que estudiaremos a continuación. Sin embargo, aun tiene uso limitado en la anestesia de las membranas mucosas como ocurre en Oftalmología y Otorrinolaringología.

Toxicidad. — La cocaína es un veneno protoplasmático. Después de un breve período de contacto con soluciones de cocaína se produce la muerte de los espermatozoos, leucocitos, células epiteliales ciliadas y aún de algunos invertebrados inferiores.

Intoxicación aguda. — La intoxicación aguda puede sobrevenir como consecuencia del consumo de una dosis elevada (aun tratándose de personas habituadas) o accidentalmente cuando se emplea la cocaína como anestésico local.

La sintomatología guarda relación con el grado de intoxicación. Generalmente se traduce por midriasis, hiperreflexia, taquicardia, polipnea (aunque

a veces se produce bradipnea o respiración de Cheyne-Stokes), excitación psicomotriz, delirio y aún convulsiones. En algunos casos, cuando la droga ha sido absorbida rápidamente, los síntomas predominantes pueden ser de carácter depresivo pero que alternan con manifestaciones de excitación. Si el intoxicado no es atendido oportunamente, puede morir principalmente por parálisis respiratoria. Por lo general, el corazón sigue funcionando por algunos instantes después de producida la parálisis respiratoria.

El tratamiento de la intoxicación aguda por cocaína se basa en los principios siguientes : a) Evitar la absorción de la droga, lo cual hasta cierto punto es factible si se actúa inmediatamente. Si el paciente ha ingerido la droga y aun no presenta síntomas de intoxicación, se debe proceder al lavado gástrico, y usando la misma sonda se inyecta al estómago una suspensión de caolín con el objeto de precipitar el alcaloide e impedir su absorción. Si la droga ha sido inyectada en un miembro, se debe aplicar un torniquete para que su pasaje a la sangre se haga lentamente, es decir, en proporciones que no sobrepasen el ritmo de detoxicación por el organismo. b) Si el tratamiento se inicia cuando el enfermo está en pleno período de excitación, se debe administrar por vía endovenosa un barbitúrico de acción ultrarrápida como el pentotal sódico, y continuar inyectando periódicamente por vía intramuscular barbitúricos de acción lenta y prolongada como el fenobarbital. La administración de barbitúricos debe ser controlada para evitar la sobredosificación que es igualmente peligrosa. c) Si el paciente presenta depresión respiratoria, se le debe mantener con respiración artificial y administrar O_2 y CO_2. d) El enfermo debe estar en cama, en ambiente abrigado y libre de estímulos. Es conveniente el uso de antibióticos para prevenir complicaciones broncopulmonares.

Intoxicación crónica - Cocaínismo. — El uso continuado de la cocaína engendra la cocaínomanía; toxicomanía muy difundida en América y Europa. La cocaínomanía se diferencia en muchos aspectos de la morfinomanía. Así, mientras que con la morfina se presenta claramente el fenómeno de tolerancia, con la cocaína no se ha probado que ocurra lo mismo. El cocainómano no llega a consumir con el tiempo cantidades considerablemente mayores que las que usó al principio. Algo más, experimentalmente se ha probado en perros que la administración repetida de esta droga provoca reacciones cada vez más intensas, es decir que los animales se hacen más sensibles al efecto de la cocaína. De otro lado, mientras que en el caso de la morfina se presenta dependencia de carácter físico y psíquico, resultando muy difícil la supresión brusca de la droga porque aparecen intensos y peligrosos síntomas de abstinencia, con la cocaína sólo se produce dependencia psíquica y en consecuencia a un cocainómano se le puede suprimir la droga en cualquier momento sin peligro para su vida.

Por lo general, el cocainómano toma la droga en forma de sal, mediante aspiración nasal, lo que en algunos casos conduce a ulceraciones y aún perforación del tabique nasal.

La cocaína rápidamente conduce al deterioro mental, físico y moral del individuo. Los síntomas del cocaínismo grave, generalmente comienzan con falta de apetito, adelgazamiento, disturbios digestivos, insomnio y temblor. Más tarde se agregan síntomas dependientes de procesos degenerativos del sistema nervioso central, alucinaciones y delirio.

Existen los más diversos grados de cocaínismo. Desde aquellas personas que usan ocasionalmente la droga y que están perfectamente adaptadas al tra-

a veces se produce bradipnea o respiración de Cheyne-Stokes), excitación psicomotriz, delirio y aún convulsiones. En algunos casos, cuando la droga ha sido absorbida rápidamente, los síntomas predominantes pueden ser de carácter depresivo pero que alternan con manifestaciones de excitación. Si el intoxicado no es atendido oportunamente, puede morir principalmente por parálisis respiratoria. Por lo general, el corazón sigue funcionando por algunos instantes después de producida la parálisis respiratoria.

El tratamiento de la intoxicación aguda por cocaína se basa en los principios siguientes : a) Evitar la absorción de la droga, lo cual hasta cierto punto es factible si se actúa inmediatamente. Si el paciente ha ingerido la droga y aun no presenta síntomas de intoxicación, se debe proceder al lavado gástrico, y usando la misma sonda se inyecta al estómago una suspensión de caolín con el objeto de precipitar el alcaloide e impedir su absorción. Si la droga ha sido inyectada en un miembro, se debe aplicar un torniquete para que su pasaje a la sangre se haga lentamente, es decir, en proporciones que no sobrepasen el ritmo de detoxicación por el organismo. b) Si el tratamiento se inicia cuando el enfermo está en pleno período de excitación, se debe administrar por vía endovenosa un barbitúrico de acción ultrarrápida como el pentotal sódico, y continuar inyectando periódicamente por vía intramuscular barbitúricos de acción lenta y prolongada como el fenobarbital. La administración de barbitúricos debe ser controlada para evitar la sobredosificación que es igualmente peligrosa. c) Si el paciente presenta depresión respiratoria, se le debe mantener con respiración artificial y administrar O_2 y CO_2. d) El enfermo debe estar en cama, en ambiente abrigado y libre de estímulos. Es conveniente el uso de antibióticos para prevenir complicaciones broncopulmonares.

INTOXICACIÓN CRÓNICA - COCAÍNISMO. — El uso continuado de la cocaína engendra la cocaínomanía; toxicomanía muy difundida en América y Europa. La cocaínomanía se diferencia en muchos aspectos de la morfinomanía. Así, mientras que con la morfina se presenta claramente el fenómeno de tolerancia, con la cocaína no se ha probado que ocurra lo mismo. El cocainómano no llega a consumir con el tiempo cantidades considerablemente mayores que las que usó al principio. Algo más, experimentalmente se ha probado en perros que la administración repetida de esta droga provoca reacciones cada vez más intensas, es decir que los animales se hacen más sensibles al efecto de la cocaína. De otro lado, mientras que en el caso de la morfina se presenta dependencia de carácter físico y psíquico, resultando muy difícil la supresión brusca de la droga porque aparecen intensos y peligrosos síntomas de abstinencia, con la cocaína sólo se produce dependencia psíquica y en consecuencia a un cocainómano se le puede suprimir la droga en cualquier momento sin peligro para su vida.

Por lo general, el cocainómano toma la droga en forma de sal, mediante aspiración nasal, lo que en algunos casos conduce a ulceraciones y aún perforación del tabique nasal.

La cocaína rápidamente conduce al deterioro mental, físico y moral del individuo. Los síntomas del cocaínismo grave, generalmente comienzan con falta de apetito, adelgazamiento, disturbios digestivos, insomnio y temblor. Más tarde se agregan síntomas dependientes de procesos degenerativos del sistema nervioso central, alucinaciones y delirio.

Existen los más diversos grados de cocaínismo. Desde aquellas personas que usan ocasionalmente la droga y que están perfectamente adaptadas al tra-

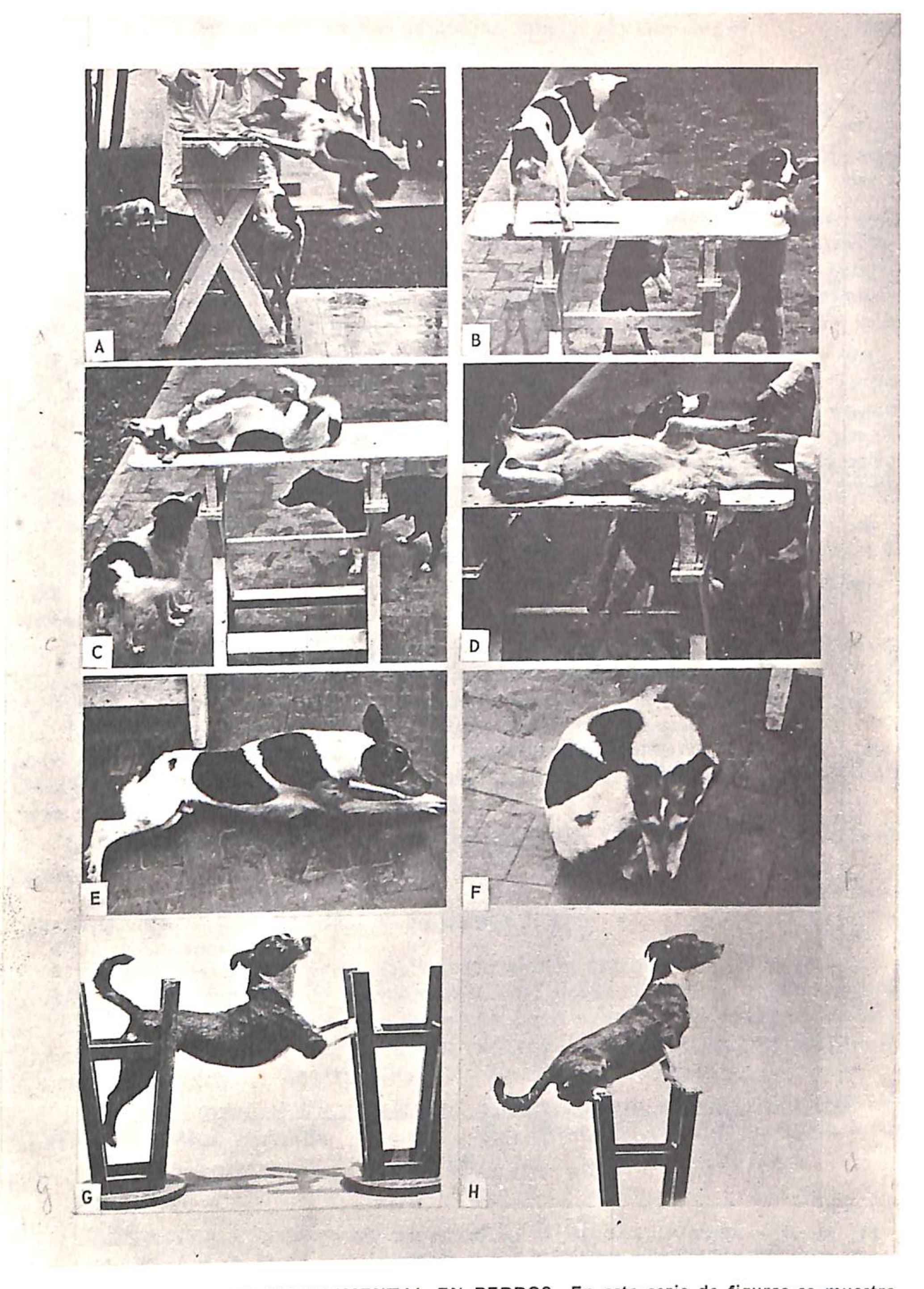


Fig. Nº 8. — COCAINISMO EXPERIMENTAL EN PERROS. En esta serie de figuras se muestra un grupo de perros adictos a la cocaína (inyección endovenosa de 5 mg. por kg. interdiariamente). En la figura A y B puede observarse a un perro saltando espontáneamente a la mesa para recibir la inyección. En la figura C el animal está en actitud de espera. En la D, en el momento en que se le inyecta la cocaína. Obsérvese la actitud de los otros perros que tratan de subir al mismo tiempo a la mesa. En las figuras E y F el animal se encuentra bajo la acción de la droga (movimientos en tonel y en círculo). En las figuras G y H otro perro de la misma serie en estado de catatonía producida por la cocaína.

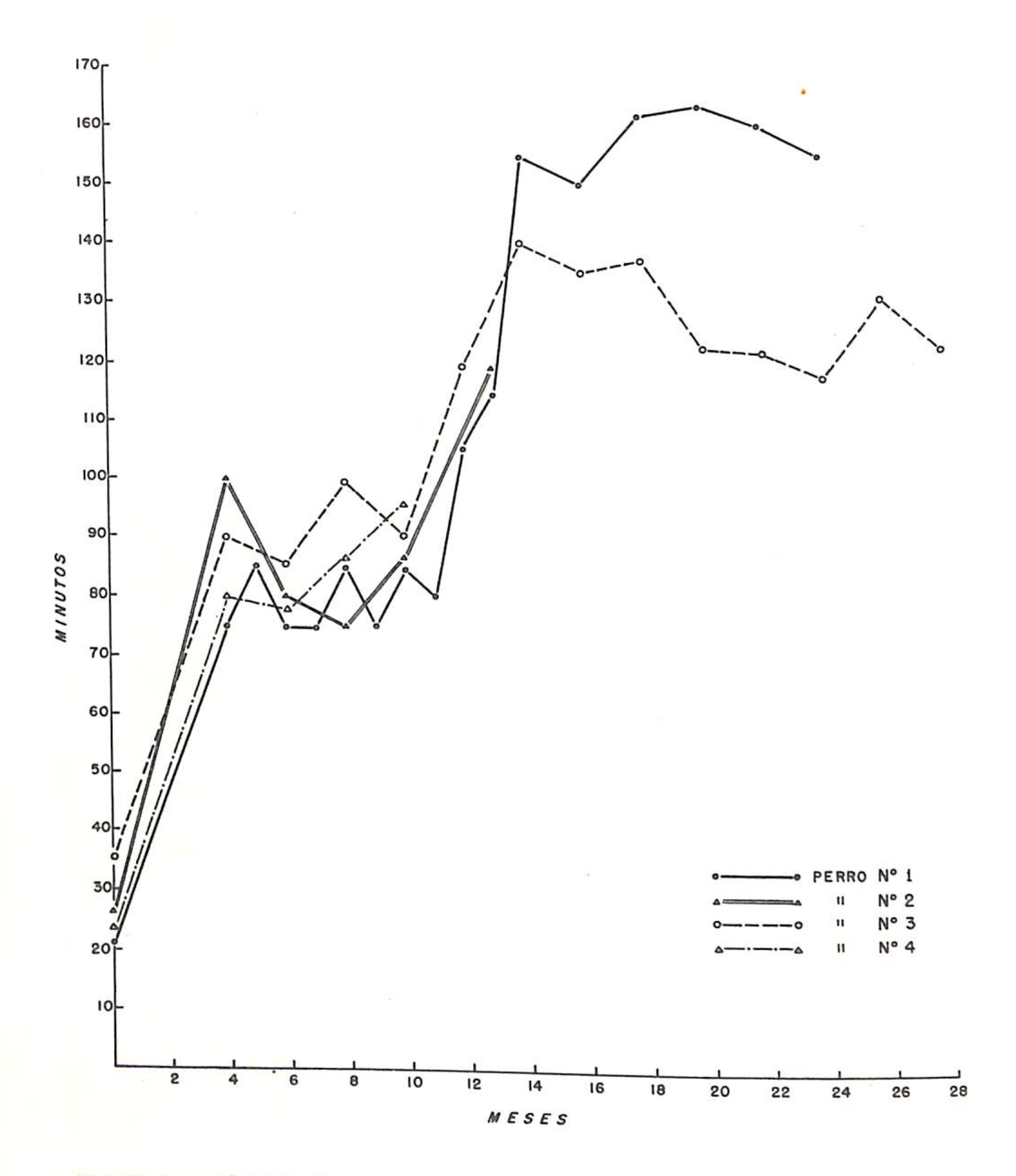


Fig. Nº 9. — SENSIBILIZACION A LA COCAINA EN PERROS. Cada curva corresponde a la duración del estímulo producido por la inyección endovenosa de 5 mg. de cocaína por kg. La abscisa indica el tiempo de tratamiento en meses y la ordenada la duración del efecto. Cada curva corresponde a un perro, y cada punto expresa el promedio de los datos obtenidos en el período de 2 meses. Obsérvese el notable aumento de los períodos de excitación comprendidos entre el primer y cuarto mes. Entre el cuarto y décimo mes la duración de la excitación se mantiene casi estacionaria. A partir del décimo mes se registra nuevamente un considerable aumento de los períodos de excitación que coincide con la muerte de dos animales, lo que indica que en el perro adicto a la cocaína el estímulo que provoca esta droga puede ser varias veces más prolongado y más intenso que en el no adicto. (Estudios sobre la coca y la cocaína en el Perú, Ministerio de Educación Pública. Lima. 1957. C. Gutiérrez-Noriega y V. Zapata Ortiz).

bajo y a la sociedad y cuya toxicomanía pasa inadvertida, hasta aquellas otras, felizmente pocas, cuyo cocaínismo adquiere proporciones alarmantes y que imperiosamente necesitan tratamiento médico, existen todas las transiciones imaginables.

El tratamiento, aunque no es exitoso en todos los casos, por lo menos puede emprenderse con mayor facilidad que el de la morfinomanía. Así, mientras que no es posible privar súbitamente de morfina al morfinómano sin peligro de que le ocurran serios trastornos psicofisiológicos, la cocaína puede suspenderse sin temor de poner en peligro la vida del enfermo ya que sólo ocurren síntomas de carácter psicológico.

Como en toda toxicomanía, el tratamiento debe estar dirigido a la supresión del uso de la droga y debe acompañarse de psicoterapia, ya que en muchos casos se trata de personalidades anormales. Es por esto que debe practicarse en establecimientos hospitalarios apropiados. De ser posible, el excocainómano debe regresar periódicamente donde el médico tratante a recibir una nueva cura psicotérapica.

EFECTO ANESTÉSICO LOCAL. — La inyección de cocaína o su aplicación local a las membranas mucosas, da lugar a la pérdida de la sensibilidad en la región correspondiente.

La cocaína tiene acción selectiva sobre las fibras nerviosas sensitivas por lo que son afectadas en primer término. Para comprometer al mismo tiempo las fibras nerviosas motoras se precisa de mayor concentración de la droga. Así, la inyección endorraquídea de dosis medianas de cocaína produce completa pérdida de la sensibilidad en la mitad inferior del cuerpo, pero la motilidad aun se conserva. La inyección de fuertes dosis produce la pérdida tanto de la sensibilidad como de la motilidad.

La potencia anestésica de la cocaína es dos o tres veces mayor que la de la procaína.

ANESTESICOS LOCALES SINTETICOS

Debido al crecido número de intoxicaciones que produce la cocaína, y a la facilidad con que induce toxicomanía, casi desde que se le empezó a usar en Cirugía, se viene buscando anestésicos locales que estén exentos de estos inconvenientes. Con este objeto se han ensayado centenares de preparados sintéticos, pero solamente unos cuantos han tenido aceptación.

La mayor parte de los anestésicos locales de este grupo tienen una fórmula química muy parecida. Casi todos son ésteres de aminoalcoholes y ácido paraaminobenzoico.

PROCAINA

En 1905, Einhorn introdujo en Medicina el primer substituto sintético de la cocaína. Este producto, la procaína, también conocido con el nombre comercial de novocaína, es el dietilaminoetil éster del ácido paraaminobenzoico. Tiene la ventaja de que es mucho menos tóxico que la cocaína, no produce toxicomanía, ni es irritante, por lo que aún sigue siendo el más importante y el más ampliamente usado entre los anestésicos locales. Su desventaja reside en que aplicado a las membranas mucosas no penetra tan fácilmente, lo que limita su uso a las técnicas inyectables.

NH_2

C_2H_5

$COOCH_2CH_2N—HCl$

C_2H_5

CLORHIDRATO DE PROCAINA

La procaína es rápidamente hidrolizada por las esterasas de la sangre y tejidos con liberación de ácido paraaminobenzoico y dietilaminoetanol . El dietilaminoetanol contiene un grupo trialkilamino que es el responsable de sus acciones farmacológicas. El ácido paraaminobenzoico liberado inhibe la acción de las sulfonamidas y puede facilitar la exacerbación de procesos infecciosos en tratamiento con estas drogas.

La toxicidad de la procaína depende en gran parte de la rapidez con que pasa al torrente circulatorio. Los síntomas más frecuentes de la intoxicación son : palidez, hipotensión arterial, vértigo, náuseas, bradicardia, excitación nerviosa, angustia, etc. El tratamiento se hace con adrenalina, efedrina o drogas similares.

Se han registrado algunos casos de convulsiones y de muerte por colapso poco después de la inyección subcutánea o intramuscular de una dosis terapéutica de procaína. No existe una explicación clara sobre la causa, creyéndose que se debe a hipersensibilidad o idiosincrasia.

En la anestesia por infiltración se usa la procaína en soluciones al 0.5, 1 y 2 por ciento a las que se agrega entre 0.5 a 0.8 mg. de adrenalina para producir vasoconstricción local y prolongar la duración del efecto anestésico. En Oftalmología se aplica directamente sobre las conjuntivas oculares en forma de soluciones entre 1 y 10 por ciento. Sin embargo, como ya hemos dicho, es escasamente absorbida por las membranas mucosas y su efecto aplicado en esta forma es inferior al de la cocaína.

La sal más comúnmente usada es el clorhidrato. En la anestesia por infiltración se usan soluciones al 1 ó 2 por ciento, aunque en las extracciones dentarias se le recomienda al 4 por ciento. En la anestesia espinal se usan de 100 a 150 mg. disueltos en 3 a 10 cc. de líquido céfalorraquídeo, de acuerdo con el nivel de la inyección y el grado de anestesia requerida.

Otras acciones de la procaína. — Otra propiedad importante de la procaína es su acción antifibrilante. Sin embargo, por sus efectos fugaces no se le emplea en el tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco; en cambio su derivado, la procaína-amida, al ser destruída más lentamente tiene buena acción antifibrilante.

También se estima que la procaína tiene acciones antialérgicas por lo que se le emplea en algunos casos de urticaria o edema angioneurótico refractarios a los antihistamínicos. Asociada a la penicilina forma un complejo molecular de absorción retardada que permite el mantenimiento de concentraciones terapéuticas de penicilina en el plasma durante varias horas. También actúa como antiespasmódico y tiene efecto analgésico.

Diferencias entre procaína y cocaína. — Entre la procaína y la cocaína existen las siguientes importantes diferencias: a) La procaína es menos po-

tente pero a la vez menos tóxica que la cocaína. b) La cocaína tiene efecto vasoconstrictor local, en cambio la procaína produce vasodilatación y es absorbida rápidamente del sitio de inyección, por lo que es conveniente asociarla a la adrenalina para prolongar su efecto. c) La cocaína es lentamente destruída en el hígado, no así la procaína que es rápidamente metabolizada lo que reduce la duración de sus efectos. d) La cocaína induce toxicomanía y la procaína no. e) La cocaína estimula poderosamente el sistema nervioso central; el efecto estimulante de la procaína es mucho menor.

Aplicaciones terapéuticas. — Los usos de la procaína en la Clínica son múltiples. Los más importantes son los siguientes: 1) Como anestésico local. 2) En el tratamiento de algunas enfermedades vasculares periféricas como la tromboangeítis obliterante, enfermedad de Raynaud, gangrena diabética o arterioesclerótica, etc. mediante el bloqueo por infiltración de las cadenas laterales del simpático, con lo que se relaja la musculatura lisa vascular, mejorando particularmente la circulación colateral en los territorios enfermos. 3) Para suprimir los dolores musculares de origen espasmódico. En estos casos se infiltra con procaína el punto doloroso y al suprimirse el dolor, desaparece el espasmo y se rompe el círculo vicioso: dolor-espasmo-dolor, etc. 4) Asociada a la penicilina, como ya lo hemos dicho, para prolongar el efecto de este antibiótico y evitar su inyección frecuente. 5) En el tratamiento sintomático de neuralgias del trigémino, ciático, intercostales, etc. (anestesia troncular). 6) Inyectada directamente a los "focos de fractura" para cortar el dolor durante las maniobras de reducción e inmovilización. 7) En el bloqueo del frénico (poco frecuente) para cortar crisis de hipo que no ceden a otros tipos de medicación etc., etc.

Toxicidad. — La procaína es poco tóxica; sin embargo, su administración endovenosa es peligrosa, porque el paciente experimenta sensación de calor, sequedad de la boca, lagrimeo, cefalea, dilatación de la pupila, y si la dosis es alta sobreviene hipotensión arterial, parálisis respiratoria y muerte.

Hay personas idiosincrásicas a la procaína, en las que la simple administración subcutánea de una dosis terapéutica de esta droga les ha producido la muerte después de algunos instantes en que presentaron sensación de cansancio, palidez, bradicardia, hipotensión arterial, delirio y convulsiones. Cuando se sospecha que un paciente es muy sensible a la procaína se recomienda la administración previa de una dosis moderada de algún barbitúrico por vía oral.

BUTACAINA

La butacaína es el dibutilaminopropil éster del ácido benzoico. Se la introdujo en Terapéutica como substituto de la cocaína, particularmente en la anestesia de las mucosas de la nariz y garganta. Es un tanto más tóxica pero a la vez de mayor potencia anestésica que la cocaína. Aplicada sobre el globo ocular no produce midriasis, lo cual es una ventaja en las operaciones del iris. Generalmente se le usa en soluciones al 2 por ciento para aplicación tópica. No es recomendable en la anestesia por infiltración debido a su marcada toxicidad.

TETRACAINA

La tetracaína, también conocida con el nombre comercial de pantocaína, guarda muchas relaciones químicas con la procaína. Tiene la ventaja, sin embargo, de actuar más eficientemente en la anestesia de las membranas mucosas por lo que se le usa en Oftalmología y Otorrinolaringología. Se le aplica en soluciones variables entre 0.5 y 2 por ciento. Su toxicidad es 10 veces

mayor que la de la procaína, pero también su potencia anestésica es 10 veces mayor, lo que permite usarla en menor concentración. En la anestesia espinal se le administra a la dosis de 10 a 20 mg.

DIBUCAINA

La dibucaína es comercialmente conocida como nupercaína. Su efecto anestésico sobre las membranas mucosas es semejante al de la cocaína pero inyectada, su potencia es mucho mayor que la de la novocaína y cocaína; lamentablemente, su toxicidad también es mayor. Se le utiliza en soluciones al 1/1,000 ó 1/2,000 de las que se puede aplicar hasta 50 ó 100 cc. En la raquianestesia se usan alrededor de 0.01 gr. en 2 cc.

PIPEROCAINA

Conocida también como meticaína, es más potente que la procaína, pero menos que la cocaína. Se le puede usar, sin embargo, en anestesia por pincelación. Su toxicidad por vía subcutánea es semejante a la de la procaína pero por vía endovenosa es casi tres veces mayor. La piperocaína ha sido usada extensamente en la anestesia caudal continua.

LIDOCAINA

Conocida también como xilocaína, es un buen anestésico local. Las soluciones débiles tienen igual toxicidad y mayor potencia anestésica que las de la misma concentración de procaína. Pero las soluciones concentradas debido a su lenta destrucción son más tóxicas que las de procaína. La duración del efecto es también mayor, principalmente cuando se le asocia a la adrenalina. En la anestesia por infiltración se le usa en soluciones entre 0.5 y 2 por ciento. También es activa aplicada tópicamente sobre las membranas mucosas.

CH_3

$-NHCOCH_2N(C_2H_5)_2$

CH_3

LIDOCAINA

CICLOMETICAINA

Este anestésico local puede ser usado en forma de cremas para calmar el dolor de las quemaduras o el escozor de procesos dermatológicos o proctológicos.

GRUPO DE ANESTESICOS LOCALES POCO SOLUBLES

Existe un grupo de anestésicos locales muy pocos solubles en agua y flúidos orgánicos, lo que hace que su absorción sea muy lenta. Esta propiedad impide su administración por vía inyectable pero a la vez permite su aplicación a manera de polvos o ungüentos para calmar el dolor de las quemaduras, de las heridas superficiales, ulceraciones de la piel y mucosas, etc.

La intensidad de la anestesia así obtenida es menor que la producida por los anestésicos solubles, pero debido a su absorción retardada, el efecto es prolongado. En ciertos casos, sin embargo, su uso continuado puede desarrollar dermatitis y otros fenómenos de sensibilización. Los anestésicos más importantes de este grupo son :

BUTESÍN, que se usa como solución de "picrato de butesín" y más comúnmente en forma de ungüento al 1%.

ETILAMINOBENZOATO, más conocido como benzocaína o anestesina que es un polvo blanco insoluble en agua. Se le usa en concentraciones al 3% en forma de polvos, y al 5% en ungüentos.

ORTOFORMO, que es un polvo blanco insoluble en agua, algo más potente que la benzocaína. Se le usa en concentraciones al 10 ó 20% ya sea en polvo o en ungüentos. Es un tanto irritativo y puede producir necrosis cuando se le aplica sobre superficies sin epitelio.

REFERENCIAS

BIGELOW, N. and I. HARRISON. General analgesic effects of Procaine. Journ. Pharm. & Exp. Therap., 81, 368, 1944.

BONICA, J.J., BACKUP, P.H. and W.H. PRATT. The use of vasoconstrictors to prolong spinal anesthesia. Anesthesiology, 12, 431, 1951.

BRAY, K.E., KATZ, S. and J. ADRIANI. The effect of vasoconstrictors upon the duration of spinal anesthesia : a controlled study in man. Anesthesiology, 10, 40, 1949.

BRODIE, B.B., LIEF, P.A. and R. POET. Fate of procaine in man following its intravenous administration and methods for estimation of procaine and diethylaminoethanol. Journ. Pharm. & Exp. Therap., 94, 359, 1948.

BURSTEIN, C.L. Effect of spinal anesthesia on intestinal activity. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 43, 201, 1940.

COTUI, F.W., PREISS, A.L., BARCHAM. I. and M.I. NEVIN. Local nervous tissue changes following spinal anesthesia in experimental animals. Journ. Pharm. & Exp. Therap., 81, 209, 1944.

DRIPPS, R.D. and M.V. DEMING. An evaluation of certain drugs used to maintain blood pressure during spinal anesthesia. Surg. Gynec. & Obst., 83, 312, 1946.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. Acción de la coca sobre la actividad mental de sujetos habituados. Rev. Med. Exp., 3, 1, 1944.

GUTIERREZ-NORIEGA. C. Alteraciones mentales producidas por la cocaína. Rev. Neuro-Psiquiat., 10, 145, 1947.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. y V. ZAPATA ORTIZ. Medida de la inteligencia en sujetos habituados a la coca. Rev. Neuro-Psiquiat., 10, 585, 1947.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. y V. ZAPATA ORTIZ. Estudios sobre la coca y la cocaína en el Perú. Ministerio de Educación Pública, Lima, 1947.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. y V. ZAPATA ORTIZ. La inteligencia y la personalidad en los habituados a la coca. Rev. Neuro-Psiquiat., 13, 22, 1950.

KALLOW, W. Hydrolysis of local anesthetics by Luman serum cholinesterase. Journ. Pharmacol. & Exper. Therap., 104, 122, 1952.

KEATS, A.S., G.L. D'ALLESSANDRO and H.K. BEECHER. A controlled study of pain relief by intravenous procaine. J.A.M.A., 147, 1761, 1951.

KRANTZ, J.C. Jr., LU, G. and O'MALLEY W.E. Anesthesia. XLIV. The local anesthetic action of hydroxy-lidocaine hydrochloride. Journ. Pharm. & Exp. Therap., 111, 224, 1954.

KREUL, W. and O.S. ORTH. Treatment of the hypotensive states of spinal analgesia with dilute neosynephryn solution. Anesthesiology, 12, 455. 1951.

LOEHNING, R.W., ZAPATA ORTIZ, V., HUGHES, F.W. and A.L. TATUM. Effects of cocaine on rats subjected to low tensions of atmospheric oxigen. Journ. Pharm. & Exp. Therap., 108, 80, 1953.

LONG, J.H., OPPENHEIMER, M.J., WESTER, M.R. and T.M. DURANT. The effect of intravenous procaine on the heart. Anesthesiology, 10, 406, 1949.

MARANYONI. B.A., BURSTEIN, C.L. and E.A. ROVENSTINE. Protecting action of chemicals related to procaine on ventricular fibrillation during cyclopropane anesthesia. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 44, 594, 1940.

MORENO Y MAIZ, T. Recherches chimiques et physiologiques sur l'érytroxylum coca du Pérou et la cocaine. Louis Leclerc, Libraire-Editeur, Paris, 1868.

PATERSON, L.L. and M. FINLAND. Sulfonamide inhibiting action of procaine. Am. Journ. Med. Scien., 217, 166, 1944.

SOEHRING, K. Experimental data on procaine metabolism. Brit. Med. Journ., 2, 533, 1948.

STEINHAUS, J.C. A comparative study of the experimental toxicity of local anesthetic agents. Anesthesiology, 13, 557, 1952.

TATUM, A.L., ATKINSON, A.J. and K.H. COLLINS. Acute cocaine poisoning, its prophylaxis and treatment in laboratory animals. Journ. Pharm. & Exp. Therap., 26, 325, 1925.

ZAPATA ORTIZ, V. Modificaciones psicológicas y fisiológicas producidas por la coca y la cocaína en los coqueros. Rev. Med. Exp., 3, 132, 1944.

ZAPATA ORTIZ, V. Efectos depresivos de la cocaína sobre el sistema nervioso. Rev. Farm. y Med. Exp., 3, 1, 1950.

ZAPATA ORTIZ, V. The problem of the chewing of the coca leaf in Peru. Bulletin on Narcotics, 4, 26, 1952.

CAPITULO VIII

ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En este capítulo estudiaremos una serie de drogas que tienen la característica común de intensificar la actividad funcional del sistema nervioso central.

Clasificación

Los neuroestimulantes pueden ser clasificados, teniendo en cuenta su origen o fuente de obtención, en *naturales* (alcaloides como la estricnina, brucina, cafeína, picrotoxina, etc.) y *sintéticos* (pentametilentetrazol, anfetamina, niketamida, etc.).

En lo que se refiere al *punto de acción*, unos actúan *preferentemente* sobre la corteza cerebral, otros sobre los núcleos subcorticales, otros a nivel de la médula espinal, etc. (dejamos bien establecido que su acción no es exclusiva sobre dichos niveles del neuroeje, sino de carácter preferencial). Como ejemplo citaremos los siguientes : 1. *Estimulantes espinales*, como la estricnina, brucina, etc. 2. *Estimulantes subcorticales*, también llamados analépticos cardiorrespiratorios, de acción preferente sobre el hipotálamo, protuberancia y bulbo ; ejemplos : pentametilentetrazol, niketamida, alcanfor, etc. 3. *Estimulantes corticales*, como la cafeína, anfetamina, harmina, etc. 4. Por último, dejaremos constancia de que existen algunas drogas que aunque no ejercen su efecto principal sobre el sistema nervioso central y, en consecuencia, pertenecen a otros grupos, tienen *acción estimulante* sobre determinados centros nerviosos. Tal es el caso de la apomorfina que actúa sobre la zona emético-disparadora del área postrema del bulbo, la digitalina que estimula el centro del vago, la yohimbina que estimula el segmento sacro de la médula espinal, la lobelina que actúa sobre los quimiorreceptores del glomus carotídeo, etc.

Por último, también pueden ser clasificados de acuerdo a la rapidez de su acción y duración de sus efectos, en : 1. *Estimulantes de efecto inmediato*, pero fugaz : el pentametilentetrazol, la lobelina, etc. 2. *Estimulantes de efectos medianamente prolongados* : la niketamida, la picrotoxina, el alcanfor, etc. 3. *Estimulantes de acción un tanto retardada, pero de efectos prolongados*, como la estricnina, brucina, cafeína, cocaína, etc.

Hay muchas otras drogas que de acuerdo con las circunstancias y con las dosis pueden estimular el sistema nervioso central ; tal es el caso de la atropina, cocaína, efedrina, etc., pero no se les considera en este grupo porque *su efecto estimulante es una de sus tantas acciones y en ninguna forma su acción más característica.*

ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN. — La mayoría de estas drogas puede ser administrada tanto por vía oral como parenteral. Su eliminación se realiza por el riñón, parte en forma natural, parte en forma compuesta o conjugada. Algunas son destruídas íntegramente en el organismo.

ACCIONES PRINCIPALES. — Antes de estudiar en detalle los principales compuestos de esta serie, haremos una exposición de sus acciones más importantes:

1 *Acción sobre el sistema nervioso central.* — A dosis terapéuticas intensifican la actividad funcional normal del sistema nervioso central, y a dosis altas se comportan como convulsivantes. Pasado su efecto casi siempre se presenta un estado de depresión transitorio.

Muchos compuestos de esta serie estimulan los centros bulbares vasomotores y respiratorio. La harmina, picrotoxina, cocaína, niketamida, cafeína, pentametilentetrazol, etc. estimulan los centros del tono. Casi todos estimulan el reflejo antigravídico, los movimientos deambulatorios y las reacciones vegetativas.

2. *Acción sobre el sistema nervioso vegetativo.* — Los estimulantes del sistema nervioso central también actúan sobre los centros vegetativos modificando la presión arterial, corazón, respiración, secreciones, diámetro pupilar, motilidad intestinal, etc. Estas drogas estimulan en forma indirecta tanto el simpático como el parasimpático, y lo que se observa como resultado final es la suma algebraica de la estimulación de ambos sistemas, por lo general en favor del simpático.

El pentametilentetrazol y la niketamida estimulan con mayor o menor intensidad los centros neurovegetativos de la médula espinal, bulbo, protuberancia, mesencéfalo e hipotálamo, y aumentan la secreción de adrenalina, con lo que se refuerza el efecto de estas drogas sobre el simpático. Mención especial merece la lobelina que estimula intensamente los centros vasomotores.

3 *Sobre la respiración.* — La mayoría de medicamentos de este grupo estimula directa o indirectamente la respiración. Así, el pentametilentetrazol actúa preferentemente sobre el centro respiratorio bulbar, mientras que la niketamida y lobelina estimulan por vía refleja a través de los quimiorreceptores del glomus carotídeo. Con gran frecuencia, y aunque no siempre con el debido fundamento y éxito, se les emplea para combatir depresiones respiratorias de carácter toxiinfeccioso.

Los estimulantes directos no sólo estimulan la respiración actuando sobre los centros respiratorios bulbares y mesencéfalo-protuberanciales sino también sobre los centros superiores (hipotálamo y corteza cerebral).

El estimulante indirecto más típico es la lobelina. La destrucción del glomus carotídeo suprime su acción respiratoria. Sin embargo, fuertes dosis excitan directamente el centro respiratorio e incluso, si la dosis es muy elevada, producen convulsiones.

4 *Sobre el centro vasomotor.* — Hasta ahora no se conoce droga capaz de estimular selectivamente el centro vasomotor bulbar ; sin embargo, esta zona comparte casi siempre la acción estimulante general que sobre el bulbo ejercen los estimulantes respiratorios ; efecto que es más manifiesto cuando las funciones circulatorias se encuentran desmejoradas.

5 *Sobre la fatiga.* — La cafeína, efedrina, cocaína, desoxiefedrina, etc. mejoran el rendimiento en el trabajo, porque enmascaran la fatiga, pero su uso sólo está justificado en forma ocasional o en condiciones de emergencia porque al enmascarar la fatiga, el individuo pierde este mecanismo defensivo y consume sus propias reservas orgánicas.

En nuestro país está muy difundida la masticación de hojas de coca. Hay en la Sierra alrededor de 3 millones de personas que la consumen en forma inveterada con el fin de contrarrestar el sueño, el hambre, la fatiga, etc. Las ventajas y desventajas del cocaismo han sido motivo de largas discusiones científicas, pero en la actualidad se está de acuerdo en su inconveniencia y la necesidad de su erradicación.

La Organización de las Naciones Unidas ha considerado el problema y, gracias a la encuesta practicada en 1949 por una comisión de científicos que con este fin vino al Perú y Bolivia, y con el auxilio del Comité de Expertos en Drogas Capaces de Producir Toxicomanía (O.M.S.), ha llegado a la conclusión de que el coqueo es una forma de cocainomanía que produce *efectos nocivos* y que debe ser suprimido.

6. *Sobre la actividad mental.* — Algunas drogas de este grupo actúan como psicocinéticos. Estimulan las asociaciones mentales, mejoran la memoria, producen sensación de bienestar mental y físico, tendencia a la actividad y optimismo, etc. Gracias a su acción antisomnífera y a su propiedad de aumentar la resistencia a la fatiga, favorecen la atención, con lo cual crean condiciones óptimas para el rendimiento mental. La cafeína y bencedrina son las drogas más representativas de esta serie, pero su consumo inadecuado produce efectos contraproducentes.

El uso de algunos neuroestimulantes ha tenido gran importancia en el tratamiento de la psicastenia, melancolía, estados de agotamiento nervioso, etc. El pentametilentetrazol se ha empleado profusamente a dosis convulsivante en el tratamiento de la esquizofrenia. Además, como ya hemos visto, los neuroestimulantes aun son usados en la intoxicación aguda por barbitúricos.

ESTRICNINA

Alcaloide contenido en las semillas del *Stricnus Nux vomica* y del *Stricnus ignati*. En estas plantas existen además otros alcaloides de relativa importancia como por ejemplo la *brucina*, de acciones farmacológicas muy parecidas pero menos intensas, por lo que casi no se le emplea.

La estricnina estimula el neuroeje en su totalidad, pero su acción predominante es a nivel de las astas anteriores y posteriores de la médula espinal, de tal modo que pequeñas dosis producen hiperreflexia, pero dosis mayores desorganizan la llamada metamería funcional medular de tal modo que estímulos débiles y localizados producen respuestas generalizadas, y si el grado de estricnización es elevado se presentan convulsiones.

Dosis elevadas de estricnina disminuyen al máximo el umbral de excitabilidad y el período de latencia ; de tal modo que el más leve estímulo da lugar a respuestas masivas a larga distancia. Según Sherrington la estricnina a fuertes dosis suprime el componente inhibitorio de la ley de la inervación recíproca ; aunque las observaciones ulteriores sólo afirman un predominio del proceso de excitación sobre el de inhibición. Cualquiera que sea el mecanismo, lo cierto es que se suprime la inhibición del músculo antagonista.

Las convulsiones estrícnicas son de carácter tónicoclónico y se suceden a repetición. Durante el estado convulsivo hay momentos en que el paciente entra en opistótonos y su facies toma un aspecto horrible (risa sardónica) debido a la contracción de los músculos de la cara. Alternando con las convulsiones se presentan breves intervalos de reposo por inhibición del sistema nervioso central, durante los cuales la estimulación no produce respuesta. A dosis muy elevadas puede producir la muerte inmediata, sin convulsiones, por parálisis respiratoria.

En las convulsiones estrícnicas el paciente no pierde la conciencia hasta el último momento en que se intensifica la asfixia. Algo más, el intoxicado experimenta el dolor producido por las fuertes contracciones musculares. En los primeros momentos la respiración puede estar acelerada debido a las contracciones del diafragma. En realidad, en la intoxicación estrícnica la muerte se debe a parálisis respiratoria por depresión o agotamiento bulbar.

Tratamiento de la intoxicación por estricnina. — 1. Si el paciente acaba de ingerir la estricnina, se recomienda el lavado gástrico repetido y la ingestión de solución de permanganato de potasio al uno por mil para adsorber el resto del alcaloide que aun queda en el estómago. 2. Si está convulsionando, se le inyecta por vía endovenosa un barbitúrico ultrarrápido (pentotal por ejemplo), con lo que se inhiben de inmediato las convulsiones. 3. Como la estricnina se elimina en forma lenta y el efecto del pentotal es breve, conviene administrar a continuación un barbitúrico de acción prolongada, por ejemplo el luminal. Si los movimientos convulsivos impiden la inyección endovenosa del barbitúrico, se puede recurrir en el primer momento a la anestesia general con éter y enseguida a la inyección intramuscular del barbitúrico de acción lenta. A veces debe prolongarse el tratamiento por algunos días, porque su supresión prematura puede dar lugar a la reaparición de los efectos convulsivantes de la estricnina; de donde se desprende la necesidad de vigilar atenta y prolongadamente al enfermo.

Se aconseja dar los barbitúricos en forma fraccionada controlando la respiración, presión arterial e intensidad de los reflejos. Su administración debe detenerse cuando los reflejos tienden a normalizarse, porque de lo contrario se puede pasar de las convulsiones estrícnicas a la intoxicación barbitúrica.

En el tratamiento de la intoxicación por estricnina no es posible saber previamente la dosis total de barbitúricos que ha de necesitarse. Como ya hemos dicho, la dosificación se regula de acuerdo con la evolución del estado del paciente. De todas maneras, una persona intoxicada por estricnina soporta dosis muy elevadas de barbitúricos. Además, el tratamiento de la intoxicación requiere el empleo de medidas auxiliares: así, el paciente debe estar de preferencia en una pieza oscura, sin ruidos, muy ligero de ropas y de ser posible aún sin sábanas, porque, como hemos dicho, los estímulos luminosos, auditivos, etc., y el menor rozamiento sobre la piel, pueden dar lugar a un nuevo ataque convulsivo. La administración de antibióticos es recomendable con el fin de prevenir complicaciones respiratorias. Igualmente, debe mantenerse una temperatura adecuada en la habitación donde está el enfermo.

Aplicaciones terapéuticas. — La estricnina es una droga que por mucho tiempo ha gozado del favor del médico, quien la aplicaba en casos de la más variada etiología; pero en la actualidad su uso terapéutico es muy limitado, porque existen neuroestimulantes que ofrecen mucho mayores ventajas y menores peligros. Se le ha aplicado, por ejemplo, en el tratamiento de

la hipotensión arterial crónica, como estimulante cardiorrespiratorio, etc., pero está perfectamente comprobado que estos efectos sólo se presentan con dosis elevadas, próximas a las convulsivantes. No es posible, en consecuencia, estimular con estricnina el centro respiratorio o los centros vasomotores sin estimular al mismo tiempo otros niveles del neuroeje con la aparición de efectos indeseables y hasta peligrosos.

Las aplicaciones clínicas de la estricnina se reducen al tratamiento de la intoxicación por neurodepresores aunque no es la droga de elección (existen otras que ofrecen mayores ventajas como el pentametilentetrazol, anfetamina y picrotoxina).

Dosis. — La estricnina se administra por vía subcutánea o intramuscular, en forma de sulfato, a la dosis de 1 a 2 mg. por día. En los casos de intoxicación por barbitúricos y otros neurodepresores las dosis son considerablemente mayores.

PENTAMETILENTETRAZOL

Conocido también con los nombres de Cardiazol, Leprazol, Metrazol, Corazol, etc., es un producto sintético muy usado como estimulante cardiorrespiratorio, pero en realidad su acción periférica sobre el corazón y vasos sanguíneos es insignificante. No tiene acción sobre el corazón aislado de mamífero ni mejora la circulación coronaria, y aun a grandes concentraciones no estimula el músculo papilar aislado del corazón de gato. No actúa, pues, directamente sobre el miocardio. Igualmente, carece de acción vasoconstrictora; sin embargo, cuando la circulación está deprimida por algún hipnótico, la inyección de metrazol puede incrementar marcadamente la presión arterial mediante estímulo de los centros vasomotores, pero en condiciones normales o cuando la depresión circulatoria obedece a mecanismos que no tienen origen central, no se obtiene respuesta, o ésta es muy pobre.

H_2C—CH_2—CH_2
N—N
H_2C—CH_2—C
N—N

PENTAMETILENTETRAZOL

El pentametilentetrazol actúa preferentemente sobre los centros subcorticales aunque en realidad estimula todos los niveles del neuroeje. Su efecto es breve porque es rápidamente metabolizado (acción ultrarrápida).

Las convulsiones cardiazólicas son de carácter tónico y clónico. En el hombre, la inyección endovenosa rápida de 4 a 5 cc. de la solución al 10%, después de un período de latencia de 8 a 15 segundos, determina súbita pérdida de la conciencia y convulsiones tónicas y a continuación clónicas.

La duración del período convulsivo en total alcanza uno a uno y medio minutos; enseguida se presenta flaccidez muscular y estado semicomatoso, pero

15 minutos después la persona se recupera completamente sin recordar nada de lo sucedido. Durante las convulsiones pueden presentarse accidentes diversos como fracturas, luxaciones, etc., por lo que en clínica se recomienda el uso simultáneo de curare o drogas similares para disminuir la intensidad de las contracciones musculares.

Por lo general, una dosis convulsivante media de metrazol sólo produce un ataque convulsivo porque es rápidamente metabolizado. Lo contrario ocurre con la estricnina cuyas convulsiones se repiten por un tiempo prolongado y pueden causar la muerte del sujeto.

MECANISMO DE LAS CONVULSIONES. — Para que el cardiazol ejerza su efecto convulsivante deben cumplirse las siguientes condiciones : 1. *Sumación espacial*, es decir, que los impulsos nerviosos despertados por la droga en los diferentes niveles del neuroeje deben sumarse, y 2. *Sincronización temporal* de estos estímulos, es decir, que todos los impulsos deben irrumpir al mismo tiempo y a manera de un solo y poderoso impulso sobre las astas anteriores de la médula espinal, para vencer esta resistencia periférica.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — La convulsoterapia cardiazólica ha sido muy usada en Psiquiatría en el tratamiento de la esquizofrenía y otras enfermedades mentales. También se le ha usado en el diagnóstico de la epilepsia (los epilépticos convulsionan con dosis inferiores), pero en la actualidad el electroshock ha substituído casi completamente a la convulsoterapia cardiazólica.

Esta droga se usa frecuentemente como analéptico cardiorrespiratorio aunque no existen evidencias farmacológicas de que sea un buen estimulante cardiovascular, y es dudoso que actúe en colapsos circulatorios no debidos a depresión vasomotora central. Finalmente, en lo que encuentra aplicación importante es en el tratamiento de las intoxicaciones por neurodepresores.

NIKETAMIDA

Conocida comercialmente como Coramina, Cardiamina, etc., es otro estimulante del sistema nervioso central, de preferente acción subcortical. Es el dietil, derivado del ácido nicotínico o nicotinamida. Estimula la respiración a través de los quimiorreceptores del seno carotídeo. Actúa más energicamente en los casos en que el centro respiratorio está deprimido que en aquéllos en que está normal. Su efecto sobre la circulación no es muy notable, pese a que generalmente se le considera como un buen estimulante cardiovascular. Sin embargo, produce vasoconstricción periférica al estimular el centro vasomotor y, desde este punto de vista, puede resultar de importancia en el tratamiento de la depresión circulatoria de origen central. No tiene acción estimulante directa sobre el miocardio y vasos coronarios como primitivamente se creyó. A dosis elevadas puede producir convulsiones.

NIKETAMIDA

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — Se le emplea : 1. Para combatir la depresión respiratoria en la anestesia general, en la intoxicación por barbitúricos y en la intoxicación aguda por morfina, aunque para este último caso ahora

se cuenta con la acción selectiva de la N-alil-normofina. 2. En el tratamiento de la intoxicación alcohólica aguda. 3. Es empleada ampliamente como estimulante cardiovascular, pero su eficacia en este caso es muy pobre.

Dosis. — Por vía oral se administra la solución al 25% a razón de 30 a 50 gotas, por vez. En casos de gran urgencia se puede acudir a la vía endovenosa, inyectando de 1 a 5 cc. muy lentamente, porque puede producir al comienzo un descenso de la presión arterial.

PICROTOXINA

La picrotoxina se obtiene de las semillas de la "Anamirta coculus", planta trepadora que crece de preferencia en Malabar y en las Indias Orientales. Su punto de acción varía con la especie animal, siendo más elevado a medida que es mayor el desarrollo del neuroeje. En los mamíferos, estimula la corteza aunque su efecto más importante lo ejerce en el cerebro medio y el bulbo. Estimula la respiración y presión arterial. Las convulsiones por picrotoxina a diferencia de las estrícnicas son bastante coordinadas y asimétricas. La inervación recíproca no se pierde y los miembros son alternativamente flexionados y extendidos.

La picrotoxina es altamente tóxica, de tal modo que una dosis de 20 miligramos puede producir seria intoxicación en el hombre. La muerte se produce por parálisis respiratoria. El tratamiento de la intoxicación es semejante al de la estricnina.

Se le administra por vía oral o parental. La duración de su eliminación es intermedia entre la del metrazol y la de la estricnina. Es excretada por la orina principalmente en forma compuesta o conjugada y muy poco en forma libre. El organismo la metaboliza en tiempo relativamente corto, de ahí que dosis elevadas pueden repetirse varias veces cuando se le usa en el tratamiento del coma barbitúrico.

Aplicaciones terapéuticas y dosis. — La única aplicación terapéutica de la picrotoxina es en el tratamiento de las intoxicaciones por neurodepresores, en particular por los barbitúricos. La dosis a usar en estos casos varía con el grado de intoxicación, pero generalmente se le administra a razón de 1 a 3 mg. con intervalos de 15 minutos.

XANTINAS

Las xantinas son drogas de constitución química y acciones farmacológicas similares. Se encuentran en muchas plantas, principalmente en el café, té y cacao.

El café contiene cafeína; el té, cafeína y teofilina; y el cacao, cafeína y teobromina. Sus propiedades principales se refieren a su acción estimulante del sistema nervioso central, diuresis y corazón, y a su capacidad de relajar estructuras de músculo liso. A pesar de la similitud de sus acciones, éstas difieren notablemente en intensidad según la xantina de que se trate; por ejemplo, el efecto neuroestimulante es mayor en la cafeína, menor en la teofilina e insignificante en la teobromina.

La cafeína estimula de preferencia los niveles superiores del neuroeje, la corteza cerebral en particular. Su principal acción es estimular las funciones psíquicas y sensoriales; a la vez estimula el trabajo físico y mental, inhibe el sueño, etc. A grandes dosis produce nerviosidad, marcado insomnio, cefalea,

confusión mental, palpitaciones, hiperreflexia, y aún convulsiones clónicas y muerte. Sin embargo, estos marcados síntomas de intoxicación sólo se pueden observar en los animales de experiencia mediante la inyección de dosis muy altas. En el hombre, la dosis tóxica es muy elevada (más o menos 10 gramos), no habiéndose registrado casos de muerte como consecuencia de su empleo terapéutico.

CAFEINA

TEOBROMINA

TEOFILINA

La cafeína también estimula los centros : respiratorio, vasomotor y vagal del bulbo, sobre todo cuando se le administra parenteralmente.

Existen variaciones individuales en los efectos estimulantes de la cafeína. No produce toxicomanía, pero sí habituación que no encierra peligro.

El uso continuado de xantinas desarrolla cierto grado de tolerancia, especialmente en lo referente a sus acciones diurética y vasodilatadora, pero no con respecto a su efecto estimulante central.

*A*CCIONES. — Sus principales acciones son las siguientes :

Sobre el aparato cardiovascular. — Las xantinas actúan como estimulantes del miocardio y producen taquicardia, discreta hipertensión arterial y vasodilatación coronaria. La teofilina es la más activa y la cafeína la de menor actividad.

Sobre el músculo liso. — Las xantinas, en particular la teofilina, relajan la musculatura lisa de los vasos, tracto biliar, bronquios, etc.

Sobre el metabolismo. — Dosis de 0.5 a 1 gr. de cafeína aumentan el consumo de O_2, incrementan el metabolismo basal en 10 a 25%, y elevan algo la temperatura corporal.

Sobre la respiración. — La cafeína, en particular, se comporta como estimulante, de ahí que se le use como analéptico cardiorrespiratorio. Estimula la respiración a través de los centros correspondientes.

Sobre la diuresis. — Todas las xantinas tienen efecto diurético. Sobre este particular nos ocupamos con mayor extensión en el capítulo de diuréticos.

Sobre el aparato gastrointestinal. — Casi no es afectado, pero debido a su acción sobre el sistema nervioso central, la cafeína puede disminuir el apetito y aumentar la secreción de jugo gástrico.

Aplicaciones terapéuticas. — La cafeína se emplea principalmente para facilitar las funciones mentales, disminuir la sensación de fatiga y de sueño, como analéptico cardiorrespiratorio y, asociada a la aspirina, piramidón, etc. en el tratamiento de ciertos tipos de migraña. La cafeína y teofilina son empleados como estimulantes del miocardio. La teofilina por su acción relajadora de la fibra muscular lisa es muy usada en la angina de pecho y en el tratamiento del ataque agudo de asma bronquial. Su empleo como diurético también es muy frecuente. La cafeína es generalmente administrada en inyecciones intramusculares a la dosis de 200 a 500 mg. por vez.

ALCANFOR

El alcanfor es extraído de la madera y corteza del *Cinnamomum canphora*. También se le prepara sintéticamente. Ha sido muy utilizado como estimulante en los casos de colapso, en la depresión que se presenta en el curso de las enfermedades toxiinfecciosas y como estimulante cardíaco.

El alcanfor es un estimulante del sistema nervioso central de discutido valor terapéutico, que ha sido reemplazado con ventajas por otros analépticos.

Aplicaciones terapéuticas. — En la actualidad se le usa como rubefaciente en forma de linimentos o frotaciones y como constituyente de algunos preparados como el elíxir paregórico.

REFERENCIAS

BREMER, F. Le tétanos strychnique et le mécanisme de la synchronisation neuronique. Arch. Inter. Pharmacod. Thérap., 69, 249, 1941.

BREMER, F. et V. BONNET. Nouvelles recherches sur le tétanos strychnique de la moelle épiniere. Journ. de Physiol., 40, 132A, 1948.

BRESNICK, E., WOODARD, W.K. and C.B. SAGEMAN. Fatal reactions to intravenous administration of aminopylline. Report of three cases. J.A.M.A., 136, 397, 1948.

DUFF, D.M. and J.M. DILLE. Distribution and rate of elimination of picrotoxin. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 67, 353, 1939.

DUSSER DE BARENNE, J.G. Mode and site of action of strychnine in nervous system. Physiol. Rev., 13, 325, 1933.

ECKENHOFF, J.E., SCHMIDT, C.F., DRIPPS, R.D. and S.S. KETY. Astatus report on analeptics. J.A.M.A., 139, 780, 1949.

ESPLIN, D.W., WOODBURY, D.M. and L.S. GOODMAN. Distribution, fate and excretion of pentylenetetrazol. Fed. Proc., 13, 352. 1954.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. Acerca del origen y mecanismo de las convulsiones producidas por el cardiazol en los gatos descerebrados. Rev. Neuro Psiq., 1, 373, 1938.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. Fisiopatología y neurobiología de la epilepsia producida por cardiazol. Tesis Doctoral, Facultad Medic. Univ. N. M. San Marcos, Lima. 1940.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. Action of metrazol on the motor and sensory nuclei of the brain stem. Journ. Neuropath. & Exp. Neurol., 2, 132, 1943.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. Interpretación fisiológica de la acción del cardiazol Rev. Neuro-Psiq., 7, 14, 1944.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. Epilepsia experimental y drogas colinérgicas Rev. Neuro-Psiq., 8, 121, 1945.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. y V. ZAPATA-ORTIZ. Una nueva acción farmacológica de la cocaína : la acción anticonvulsivante. Rev. Med. Exp., 4, 59, 1945.

GUTIERREZ-NORIEGA, C. y V. ZAPATA-ORTIZ. Nuevas investigaciones sobre la acción anticonvulsivante de la cocaína. Rev. Med. Exp., 4, 249, 1945.

GUTIERREZ-NORIEGA, C., ROTONDO, H. y F. ALARCO. El shock cardiazólico y su relación a la catatonía experimental. Anales Fac. Cienc. Med., 21, 263, 1938.

HUIDOBRO, F. and E. AMENBAR. Effectiviness of caffeine (1, 3, 7, trimethylxanthine) against fatigue. Jour. Pharmacol. & Exp. Therap., 84, 82, 1945.

NACIONES UNIDAS. Informe de la Comisión de estudio de las hojas de coca. Concejo Económico y Social. Actas oficiales. Duodécimo período de sesiones. Suplemento especial Nº 1, Lake Success, New York, 1950.

ROTH, J.A. and A.C. IVY. The effect of caffeine upon gastric secretion in the dog, cat and man. Am. Journ. Physiol., 141, 454, 1944.

WESCOE, W.C. and R.E. GREEN. On the mechanisms of the convulsant action of strychnine. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 94, 78, 1948.

WOLFF, P.O. Algunas consideraciones sobre fatiga, estimulación y doping. An. Soc. Cientif. Argentina, 1944.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fourth Report. Expert Committee on drugs liable to produce addiction. Tecnical Report. Series Nº 76, Geneva, 1954.

ZAPATA ORTIZ, V. The problem of the chewing of the coca leaf in Perú. Bulletin on Narcotics, 4, 26, 1952.

CAPITULO IX

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO

DROGAS QUE ACTUAN SOBRE LAS CELULAS EFECTORAS AUTONOMICAS

Este capítulo comprende un grupo muy importante de drogas cuyos efectos son semejantes a los de la estimulación o depresión del sistema nervioso vegetativo. Comúnmente se les llama simpaticomiméticos o parasimpaticomiméticos según que, respectivamente, su efecto sea semejante al de la estimulación del simpático o del parasimpático; y simpaticolíticos o parasimpaticolíticos cuando su actividad es semejante a la inhibición del simpático o del parasimpático. Más frecuentemente se les designa como drogas estimulantes o depresoras del simpático o del parasimpático, denominaciones que, aunque clásicas, son incorrectas, porque en realidad estas drogas no estimulan ni deprimen al sistema nervioso vegetativo, sino que actúan directamente sobre las células efectoras inervadas por él.

Para facilitar la comprensión del tema, haremos una breve revisión de las bases anatómicas, fisiológicas y neurohormonales del sistema nervioso vegetativo.

BASES ANATOMICAS Y FISIOLOGICAS

El sistema nervioso vegetativo, o sistema nervioso autónomo, está formado por nervios, ganglios y plexos que dan inervación al corazón, vasos sanguíneos, músculos lisos, glándulas y vísceras. Comprende a los sistemas simpático y parasimpático, que tienen su origen en niveles diferentes del neuroeje; así, el simpático, ortosimpático o tóracolumbar, nace en las neuronas del asta intermedio lateral de la médula espinal, desde el séptimo segmento cervical hasta el tercero lumbar; mientras que el parasimpático, o cráneo-pélvico, nace en núcleos del mesencéfalo y bulbo y en el segmento sacro de la médula espinal.

Antes de terminar en el órgano efector, tanto el simpático como el parasimpático hacen escala en ganglios situados fuera del neuroeje y que forman plexos, de los que carece el sistema nervioso somático. En el parasimpático los ganglios se hallan cerca del órgano efector o en las paredes del mismo, mientras que en el caso del simpático son de tres tipos: a) los llamados *paravertebrales* que forman una cadena a cada lado de la columna vertebral y están conectados entre sí por troncos nerviosos, y, con los nervios raquídeos por haces de fibras nerviosas llamados ramicomunicantes; b) los ganglios del segundo tipo o *prevertebrales* que sirven de centros sinápticos y están situados sobre la superficie ventral de la columna vertebral, tanto en el abdomen como en la pelvis, formando los plexos: solar, mesentérico superior e hipogástrico, entre los de mayor importancia; y por último, c) los ganglios *terminales* que son pocos y se hallan cerca de los órganos que inervan, siendo los principales los

que están en conexión con el recto y la vejiga urinaria. De los ganglios, tanto simpáticos como parasimpáticos, nacen las fibras nerviosas post-ganglionares que terminan en el órgano efector correspondiente.

Cada sistema, en consecuencia, está formado por : a) fibras *preganglionares* que nacen en el neuroeje y que en el caso del parasimpático son largas, y en el del simpático son generalmente cortas; b) *ganglios*, y c) fibras *postganglionares* que nacen en los ganglios y que inervan el órgano efector.

Cada fibra preganglionar del simpático está en relación con muchas neuronas postganglionares, mientras que las sinapsis del parasimpático se establecen con un número mucho menor de neuronas postganglionares, de donde resulta que las respuestas del simpático son difusas y las del parasimpático son más localizadas.

El sistema nervioso vegetativo inerva los músculos lisos, las vísceras y las glándulas, en contraste con los nervios somáticos que comandan las actividades reflejas y volitivas de los músculos esqueléticos. Los nervios de los músculos esqueléticos son medulados, mientras que los nervios postganglionares del vegetativo son amedulados.

Puede decirse que existe antagonismo entre las acciones del simpático y las del parasimpático; así, por ejemplo, mientras el simpático produce taquicardia, el parasimpático produce bradicardia; mientras que el simpático deprime la actividad intestinal, el parasimpático la estimula, etc.; sin embargo, existen importantes excepciones a esta regla.

INTERMEDIARIOS QUIMICOS DE LA ACTIVIDAD AUTONOMICA.

Desde que se aisló la adrenalina, se reconoció que su inyección produce efectos semejantes a los de la estimulación del simpático. En 1904, Elliot demostró que los efectos de esta droga se presentan aunque se seccionen los nervios simpáticos, por lo cual dedujo que en la terminación de dichos nervios se libera alguna substancia parecida a la adrenalina que actuaría como conductor o transmisor del impulso nervioso simpático. Más tarde Dixon (1907) demostró que la muscarina produce efectos semejantes a los de la excitación de los nervios parasimpáticos y, en consecuencia, dedujo que una substancia parecida actuaría como transmisor del impulso nervioso parasimpático. Con estos hallazgos quedó sentado el concepto de intermediarios neurohormonales en la transmisión del influjo nervioso.

En 1921, Otto Loewi demostró en forma concluyente la veracidad de esta hipótesis, mediante el experimento de la perfusión conjugada de dos corazones de rana, en el que el estímulo del vago del corazón donante produce bradicardia tanto en este corazón como en el corazón receptor; de lo que dedujo que con la estimulación vagal se desprendía del corazón donante una substancia que al ser arrastrada por el líquido de perfusión producía bradicardia en el corazón receptor. A esta substancia la llamó "vagus stoff", sustancia vagal o parasimpatina. Más tarde ha sido identificada como la acetilcolina.

Posteriormente, Cannon y sus colaboradores demostraron que la estimulación del simpático libera una substancia, a la que dio el nombre de simpatina, pero hoy existen evidencias suficientes de que es la noradrenalina. Aun más, Cannon y Rosenbloueth consideraron la existencia de dos tipos de simpatina, que llamaron *E* o *I* según que respectivamente estimulen o inhiban las estructuras inervadas por el simpático; pero esta teoría no ha sido satisfactoriamente verificada.

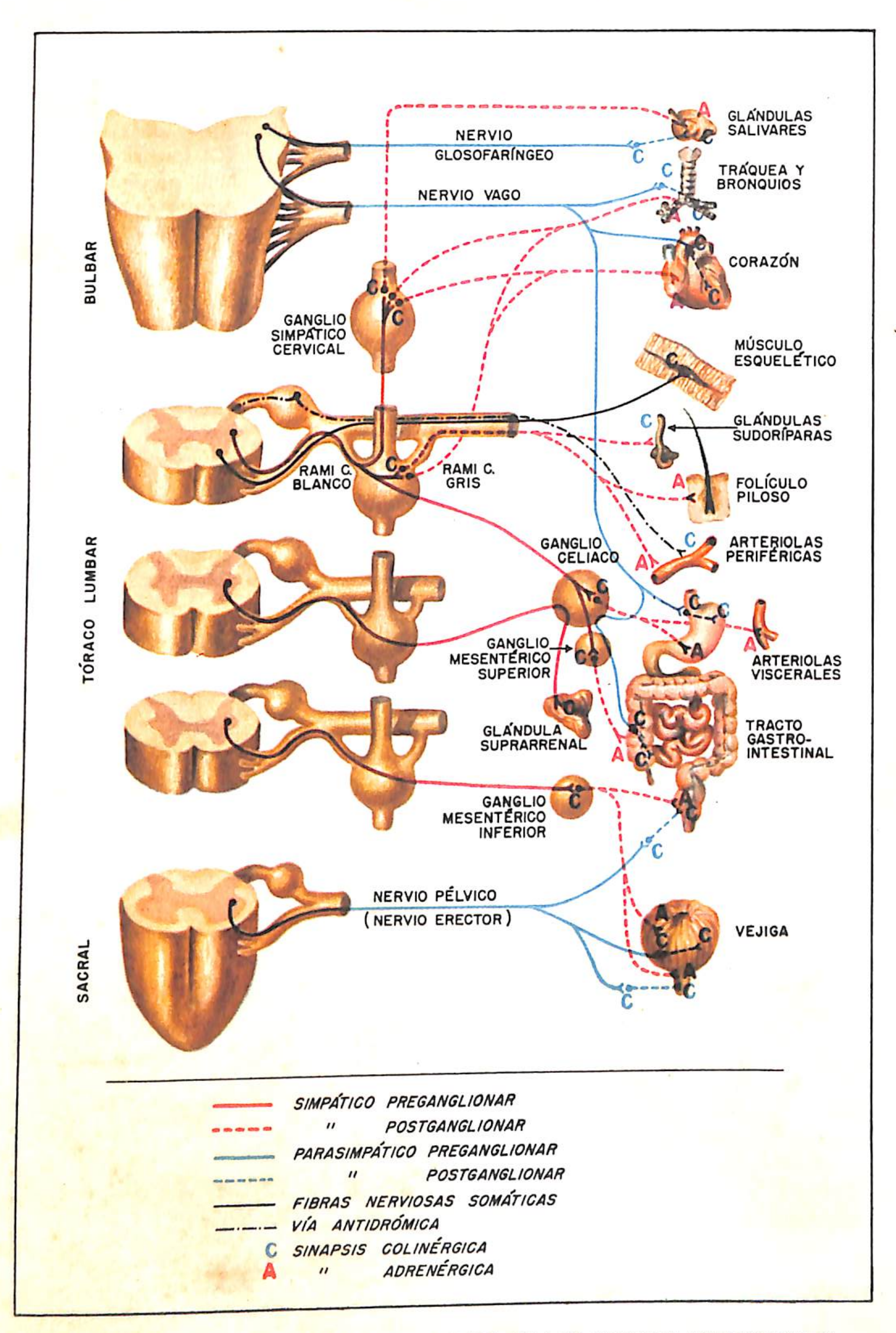


Fig. Nº 10. — ESQUEMA DE LA DISTRIBUCION DE LOS NERVIOS ADRENERGICOS Y COLINERGICOS. (Cortesía de "The Ciba Collection of Medical Illustrations", Vol. I).

El hecho de que las drogas autonómicas no precisen de la inervación vegetativa para ejercer su acción, revela que ésta no se realiza en las terminaciones nerviosas sino directamente en el órgano efector.

Teniendo en consideración el tipo de intermediario químico que actúa en cada caso, se pueden clasificar los mecanismos autonómicos neuroefectores en *colinérgicos* y *adrenérgicos*. En otras palabras, las estructuras nerviosas del sistema vegetativo pueden ser clasificadas en colinérgicas o adrenérgicas según que tengan como intermediario a la acetilcolina o a la simpatina, respectivamente. Esta división de carácter funcional no está estrictamente de acuerdo con la clásica diferenciación anatómica de nervios simpáticos y parasimpáticos porque existen, por ejemplo, estructuras inervadas por el simpático que tienen como intermediario químico a la acetilcolina, tal es el caso de las glándulas sudoríparas y médula suprarrenal, cuyos nervios, pese a que pertenecen al simpático, son colinérgicos. Además, las sinapsis ganglionares tanto simpáticas como parasimpáticas tienen como intermediario a la acetilcolina.

Resumiendo; la *acetilcolina* actúa como intermediario químico en los siguientes niveles : 1. Ganglios nerviosos tanto simpáticos como parasimpáticos. 2. Terminaciones post-ganglionares del parasimpático. 3. Fibras simpático-colinérgicas o sean aquéllas que no hacen escala en el ganglio y que directamente inervan el órgano efector comportándose, en consecuencia, como preganglionares. 4. Por último, a nivel de la placa mioneural o sea en el punto de unión de los nervios motores del sistema nervioso central y el músculo esquelético. De acuerdo con la clasificación adoptada, todas éstas serían estructuras colinérgicas.

La *noradrenalina* actúa como intermediario solamente a nivel de las fibras simpáticas postganglionares, o sean las fibras adrenérgicas.

De lo anterior se desprende que para que el influjo nervioso, que nace en los centros vegetativos, se transforme en respuesta, tiene que pasar por las fibras preganglionares, llegar al ganglio donde encuentra a la acetilcolina como intermediario, seguir por la fibra postganglionar en cuya terminación se libera acetilcolina o noradrenalina según se trate de nervios colinérgicos o adrenérgicos, respectivamente, y, por último, llegar al órgano efector donde ejerce su acción.

Establecidas las bases anatómicas y funcionales del sistema nervioso vegetativo, queremos dejar establecido que entre este sistema y el sistema nervioso central o de relación no puede establecerse independencia absoluta ni desde el punto de vista anatómico ni fisiológico. Cuanto más acuciosamente se procede, tanto mayores son las relaciones que entre estos dos sistemas se descubren. Sin embargo, puede decirse que el sistema nervioso somático permite principalmente nuestra orientación y relación con el medio externo en que vivimos, y el sistema nervioso vegetativo regula principalmente los procesos de nuestro medio interno, adaptando en cada instante la actividad de los órganos a la situación por la que atraviesa el organismo en conjunto.

DROGAS QUE ACTUAN SOBRE LAS ESTRUCTURAS INERVADAS POR LOS NERVIOS ADRENERGICOS

A) Estimulantes

ADRENALINA O EPINEFRINA

La adrenalina es una hormona segregada por las glándulas suprarrenales. En 1901 fue aislada por Takamine y Aldrich en forma pura y cristalina; en la actualidad es posible prepararla sintéticamente. Químicamente es la 3—4 dio-

xinfeniletanolmetilamina. La forma levógira es la que se usa con fines médicos; la dextrógira sólo tiene una duodécima parte de actividad. La adrenalina no estimula o modifica al sistema nervioso simpático, sino que actúa directamente sobre los órganos inervados por él.

Desde ahora debemos aclarar que ciertos órganos son estimulados mientras que otros son deprimidos por la adrenalina, lo que aparentemente se debería a la naturaleza química de un elemento receptor presente en el órgano efector.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN. — La adrenalina es inactivada en el organismo y sus efectos son de breve duración. A pesar del gran número de trabajos sobre el metabolismo y excreción de esta hormona, aun no se ha dilucidado completamente el problema. Es indudable que el hígado interviene en su degradación, pero en este proceso también participan otros tejidos. La degradación se efectúa mediante oxidación (aminoxidasa) y principalmente por conjugación con el ácido glucorónico o sulfúrico en el hígado e intestino, independientemente de la vía de su administración.

CHOH—CH_2—NH—CH_3
OH
OH

ADRENALINA

ACCIONES :

Aparato cardiovascular. — La adrenalina acelera los latidos del corazón, con aumento de la energía de sus contracciones y eyacuación más completa de sus cavidades. Además, aumenta su irritabilidad y lo predispone a la fibrilación. Los vasos sanguíneos son contraídos en unas áreas y dilatados en otras. Así, por ejemplo, las arteriolas y capilares de la piel y mucosas son contraídos, mientras que los vasos de los músculos esqueléticos y las arterias coronarias son dilatados. Generalmente predomina el efecto vasodilatador sobre el vasoconstrictor.

La inyección de adrenalina eleva la presión arterial. Esta hipertensión es debida principalmente a taquicardia con aumento del volumen minuto y de la energía contráctil del miocardio, y, en parte, a vasoconstricción de las arteriolas finas en muchos lechos vasculares del organismo. La hipertensión se presenta aún después de la destrucción de los centros vasomotores, de la sección de los nervios esplácnicos y de la parálisis ganglionar de los nervios vasoconstrictores. Con frecuencia, la inyección de adrenalina produce palpitaciones y ligero dolor precordial, nerviosidad, ansiedad, cefalea, temblor, dificultad respiratoria, etc.

Después de la hipertensión adrenalínica, con frecuencia la presión desciende por debajo de las cifras iniciales. A veces, cuando se inyecta adrenalina a un animal con la presión previamente elevada, en lugar de incrementarla puede producir hipotensión. La adrenalina eleva la presión arterial máxima, pero la presión mínima desciende algo, debido a disminución de la resistencia periférica. El aumento de la presión sistólica que se produce no obstante la disminución de la resistencia periférica se debe, como acabamos de decir, a su acción sobre el corazón, incrementando la frecuencia de sus latidos, su energía de contracción y el volumen minuto.

Siempre se ha considerado la vasoconstricción como efecto característico de la adrenalina, pero esto se debe a que se ha empleado adrenalina procedente de extractos suprarrenales en los que existe cierta proporción de noradrena-

lina, que tiene acción vasoconstrictora. Pero aun tratándose de adrenalina pura, como esta droga tiene acciones excitatorias e inhibitorias, la vía de administración y la dosis empleada deciden, en gran parte, si la vasoconstricción ha de predominar sobre la vasodilatación, o viceversa.

El efecto hipertensor de la adrenalina puede ser bloqueado e invertido por algunas drogas adrenolíticas como la dibenamina, alcaloides del cornezuelo de centeno, etc.; es decir, que encontrándose el animal bajo la acción de estas drogas, la adrenalina en lugar de producir su efecto hipertensor característico, o no produce respuesta o produce hipotensión. Este fenómeno es probablemente el resultado del bloqueo de las respuestas adrenérgicas vasoconstrictoras, quedando, en consecuencia, al descubierto la acción adrenérgica vasodilatadora.

Los vasos de los músculos estriados se dilatan por acción de la adrenalina y se ha demostrado en perros que dosis moderadas de esta droga producen vasodilatación coronaria. Su efecto vasoconstrictor periférico es aprovechado para retardar la absorción de los anestésicos locales, y, por el mismo motivo, aplicada locamente sobre una superficie cutánea que sangra en capa, cohibe la hemorragia.

Aparato respiratorio. — Es frecuente que se produzca un breve período de apnea después de la inyección de adrenalina. A continuación sobrevienen respiraciones amplias y frecuentes de carácter compensatorio. El mecanismo de este fenómeno no está del todo establecido, pero algunos investigadores lo atribuyen a inhibición transitoria del centro respiratorio, y otros a depresión también transitoria de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo.

La adrenalina relaja la musculatura de los bronquios, por lo que se le usa en el tratamiento sintomático de los accesos de asma bronquial. La inyección previa de pequeñas dosis de adrenalina puede prevenir el broncoespasmo que produce en el cuy la inhalación de aerosol de histamina.

Sobre otros órganos con musculatura lisa. — También produce relajación. Inhibe los movimientos del estómago e intestino, vesícula biliar y vejiga urinaria. La acción sobre el útero difiere con la especie animal, dosis de droga, fase del ciclo sexual, gestación, etc. En el gato, por ejemplo, estimula las contracciones del útero grávido y relaja el útero no grávido; en el conejo, actúa siempre como estimulante de las contracciones, se encuentre o no el animal en estado de gravidez. En el útero humano grávido dosis pequeñas reducen las contracciones, mientras que dosis mayores primero las estimulan poderosamente y después las inhiben.

Sobre la sangre. — Produce hiperglicemia, hipercalcemia y aumento de hematíes, leucocitos y plaquetas. La hiperglicemia se debe a glucogenolisis.

Otras acciones. — La inyección de adrenalina es seguida de dilatación pupilar, mayor apertura palpebral y exoftalmos moderado. Aplicada localmente produce vasoconstricción ocular y midriasis. Por último, entre las acciones importantes, citaremos la elevación del metabolismo basal, ligero aumento de la temperatura corporal y esplenocontracción.

Dosis y vías de administración. — La adrenalina se inyecta subcutáneamente a la dosis de 0.5 a 1 mg. La inyección produce una zona de isquemia local que puede retardar algo su absorción ; en estos casos el masaje acelera la aparición de los efectos. Por vía intramuscular se usan las mismas dosis, y

sus efectos son de aparición más rápida y de mayor intensidad. Por vía endovenosa sólo se usa en casos de extrema urgencia y a dosis menores. Por vía oral es inefectiva, porque es descompuesta por el jugo gástrico ; pero si es preciso usar esta vía, puede administrarse en forma de gotas bajo la lengua para que sean absorbidas a través de la mucosa bucal.

Aplicaciones terapéuticas. — Los principales usos de la adrenalina derivan de sus acciones vasoconstrictora, relajadora bronquial y estimulante del corazón.

Se le emplea en algunos accidentes cardíacos sobreagudos, inclusive con parálisis del corazón, pues incrementa o restablece la circulación. En estos casos se puede usar la vía endovenosa y aún la intracardíaca. Se recomienda no inyectar más de 0.3 de miligramo por vez. Se le proscribe en los casos en que el accidente se presenta en el curso de la anestesia por cloroformo o por ciclopropano, porque favorece la fibrilación ventricular. Por su efecto vasoconstrictor se le usa para cohibir epistaxis y algunas hemorragias superficiales de la piel y membranas mucosas. En las epistaxis se le emplea a modo de nebulización o, mejor aun, taponando las cavidades nasales con torundas de algodón impregnadas en adrenalina. También por su acción vasoconstrictora se le emplea combinada con los anestésicos locales para retardar su absorción y prolongar su efecto. Es de aplicación frecuente, como hemos señalado, en el tratamiento sintomático del asma bronquial, debido a sus propiedades broncodilatadoras (la inyección subcutánea de 0.3 a 0.5 mg. generalmente produce alivio inmediato, pero debido a la brevedad de su efecto a veces es preciso repetir la inyección a intervalos cortos. También se le puede emplear en nebulizaciones o por inyección intramuscular de soluciones oleosas, forma que tiene la ventaja de absorberse lentamente y prolongar su efecto). Debido a su acción antihistamínica se le usa como medicación sintomática en algunas afecciones alérgicas como la urticaria, asma bronquial, edema angioneurótico u otras. También se le emplea en las crisis nitritoides y fenómenos angioneuróticos asociados que se presentan en los tratamientos con arsenobenzoles, y, finalmente, en la hipoglucemia grave por sobredosificación de insulina como medida de urgencia para elevar la glucemia mientras se administran carbohidratos.

Contraindicaciones serias de la adrenalina son : hipertensión arterial pronunciada, hipertiroidismo, dilatación del corazón y enfermedad coronaria. No produce ningún beneficio e inclusive puede resultar contraproducente en el shock irreversible con distensión capilar y reducción del volumen sanguíneo.

LEVARTERENOL

El levarterenol es también llamado l-arterenol, l-noradrenalina y l-norepinefrina. Se produce en la médula suprarrenal así como en otros tejidos, particularmente en los tumores de células cromafines. Actúa como intermediario químico de la transmisión nerviosa en la terminación de la fibra postganglionar del simpático. La estimulación de los nervios adrenérgicos da lugar a liberación de adrenalina y noradrenalina.

CHOH—CH₂—NH₂ (anillo bencénico con OH, OH)

NORADRENALINA

Tiene gran semejanza química con la adrenalina, de la que se diferencia por carecer del grupo metilo ligado al nitrógeno animado de la cadena lateral.

La adrenalina que se obtiene de las fuentes naturales contiene apreciables cantidades de noradrenalina. En el

hombre se encuentra en las cápsulas suprarrenales frescas, obtenidas por intervención quirúrgica, un promedio de 80% de adrenalina y 20% de noradrenalina.

Existen diferencias farmacodinámicas importantes entre adrenalina y noradrenalina. Las principales son las siguientes : la forma levógira de noradrenalina es de 1.60 veces más activa como vasoconstrictora que la 1-adrenalina. La noradrenalina, en medios débilmente ácidos, es bastante más resistente a la oxidación que la adrenalina. Ambas substancias son destruídas rápidamente en el organismo. La cocaína refuerza los efectos de la noradrenalina con mayor intensidad que los de la adrenalina. La acción hiperglucemiante de la noradrenalina es menor que la de la adrenalina. La noradrenalina eleva tanto la presión sistólica como la diastólica. La ansiedad, palpitaciones, hiperventilación, sensación de opresión precordial y otros efectos desagradables de la adrenalina son nulos o escasos con la noradrenalina. No acelera el pulso y con frecuencia produce bradicardia de carácter reflejo. La noradrenalina aumenta el volumen de expulsión, pero cuando la bradicardia es marcada puede no modificar el volumen minuto. Su efecto hipertensivo compromete tanto a la presión sistólica como a la diastólica y se debe a aumento de la resistencia periférica. Aumenta el flujo coronario, pero no se sabe si es por acción vasodilatadora coronaria o como consecuencia de otros cambios cardiovasculares.

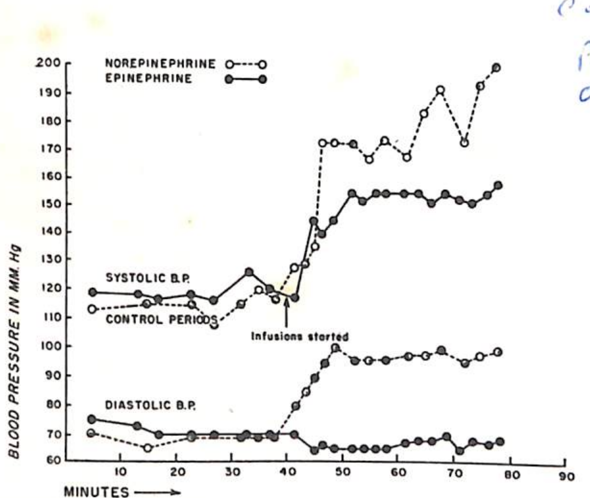


Fig. 11. — RESPUESTA TIPICA DE LA PRESION ARTERIAL A LA INYECCION ENDOVENOSA DE EPINEFRINA Y NOREPINEFRINA. Resultados obtenidos en el mismo paciente en diferentes ocasiones. Obsérvese que la presión diastólica no aumenta después de la epinefrina en contraste con la marcada elevación después de la norepinefrina. (Am. Journ. Med. Scien., 226, 653, 1953. L. C. Mills y col. Cortesía de los autores y editores).

La adrenalina y la noradrenalina disminuyen el flujo sanguíneo a través de la piel, pero mientras que la noradrenalina produce vasoconstricción de los músculos esqueléticos, la adrenalina produce vasodilatación. La toxicidad aguda de la adrenalina es mayor que la de la noradrenalina.

Dosis y vías de administración. — La noradrenalina generalmente es inyectada por vía endovenosa gota a gota. Se le diluye en solución de glucosa al 5% o en solución salina fisiológica, a razón de 4 mg. de droga por cada litro de la solución. La cantidad a inyectar varía entre 0.5 y 1 cc. por minuto. Intramuscularmente se le puede aplicar a razón de 0.5 a 1 mg. por vez. Por vía oral es inefectiva.

Las aplicaciones terapéuticas más importantes de la noradrenalina derivan de su acción vasoconstrictora e hipertensora.

Libera catecolaminas de gránulos

EFEDRINA

La efedrina es un alcaloide que se encuentra en varias especies de Ephedra. En 1885, Yamanashi la aisló por primera vez del "mahuang" (hierba usada desde hace varios siglos en la medicina popular china), y en 1923 Chen y Schmidt practicaron su estudio farmacológico en forma casi exhaustiva y demostraron sus acciones simpaticomiméticas. Desde entonces su empleo se difundió en medicina.

A diferencia de la adrenalina, la efedrina tiene efecto más duradero y casi no es destruída por los jugos gastrointestinales, por lo que puede ser administrada por vía oral.

La efedrina potencia los efectos de la adrenalina, pero a dosis elevadas los inhibe. A diferencia de esta droga, su acción vasopresora no es potenciada por la cocaína ni invertida por la ergotoxina; su efecto vasoconstrictor arteriolar es menos notable y carece del componente vasodilitador que en la adrenalina es responsable del descenso de la presión diastólica.

A dosis terapéuticas, la efedrina eleva la presión arterial y produce taquicardia, a veces acompañada de síntomas desagradables como palpitaciones, excitación nerviosa, etc. Cuando se le inyecta en forma repetida y a intervalos relativamente cortos, el efecto hipertensor es cada vez menor, produciéndose el fenómeno de "taquifilaxis". Su acción estimulante sobre el sistema nervioso central es mucho mayor que la de la adrenalina. Actúa sobre la respiración dilatando los bronquios en forma semejante a la adrenalina y estimulando directamente el centro respiratorio. Es midriática y broncorrelajadora. Casi no tiene efecto sobre las secreciones.

El mecanismo de acción de la efedrina ha sido interpretado como dependiente de su efecto inhibidor sobre la aminoxidasa y que, en consecuencia, sería la adrenalina la que actúa en última instancia. Este fenómeno sería semejante al de potenciación que ejerce la eserina sobre los efectos de la acetilcolina. Esta explicación fue dada en 1938 por Gaddum y Kwiatkowski, pero no ha sido satisfactoriamente confirmada.

Dosis y aplicaciones terapéuticas. — Las dosis dependen de la frecuencia con que se aplican y de la vía de administración. Por vía oral se dan de 10 a 50 mg. y por vía subcutánea entre 10 y 30 mg. En los tratamientos crónicos se emplean dosis más pequeñas cada tres o cuatro horas. Los efectos demoran algo en aparecer, pero son mucho más duraderos que los de la adrenalina.

Se le usa como hipertensor en el tratamiento del colapso periférico y, mezclada a los anestésicos locales, para contrarrestar la hipotensión que a veces se presenta en la raquianestesia. Debido a la mayor duración de su efecto es de gran utilidad en el tratamiento sintomático del asma bronquial y otras enfermedades alérgicas. Se le usa con mucha frecuencia para aliviar la congestión nasal, rinitis vasomotora, coriza aguda, fiebre de heno, sinusitis aguda, etc. También se emplea, en ciertos casos, como coadyuvante del tratamiento de la miastenia gravis.

Anfetamina y otros productos sintéticos similares

Existe una larga serie de drogas sintéticas, relacionadas químicamente con la adrenalina y con la efedrina, que han sido introducidas en Terapéutica como substitutos de los productos naturales. Los esfuerzos de los investigadores se han dirigido casi siempre a la obtención de compuestos más estables, de ac-

ción más prolongada y de menor toxicidad. En este sentido se han realizado progresos evidentes y, lo que es más importante, mediante modificaciones químicas en la molécula básica, se han obtenido fármacos de acción broncodilatadora por ejemplo, que están exentos de efectos hipertensores u otros de carácter desagradable. En realidad, las acciones características de algunos nuevos productos son tan diferentes de las correspondientes a los simpaticomiméticos clásicos, que su inclusión en este capítulo se justifica teniendo en cuenta su relación desde el punto de vista químico. Nos ocuparemos de los principales elementos de esta serie.

ANFETAMINA

Libera catecolaminas de gránulos

La anfetamina, también conocida con el nombre de bencedrina, es un producto sintético. En terapéutica se emplean de preferencia las formas levógira y dextrógira. La primera se distingue por sus propiedades simpaticomiméticas, y la segunda por su acción neuroestimulante central.

La anfetamina estimula el sistema nervioso central mucho más intensamente que la adrenalina y efedrina. En el hombre aumenta la actividad psíquica y motora, mejora la atención, disminuye la fatiga, produce insomnio y mejora el estado de ánimo; además, estimula la respiración deprimida por hipnóticos o anestésicos. La forma levógira produce hipertensión cuya intensidad y duración dependen de la dosis y vía de administración. Casi siempre acelera discretamente el pulso y a veces da lugar a hiperexcitabilidad cardíaca con extrasístoles. La dextro-anfetamina a dosis terapéuticas casi no modifica la presión arterial.

Aplicaciones terapéuticas. — El sulfato de d-anfetamina es usado en el tratamiento de la narcolepsia y de muchos otros estados depresivos. Combinada con otras drogas del tipo de la atropina y escopolamina se le emplea en el parkinsonismo. Es de utilidad en el tratamiento de la obesidad como medio de inhibir el apetito y disminuir la ingestión de alimentos.

La anfetamina ha cobrado enorme importancia en el tratamiento de la intoxicación aguda por alcohol o por barbitúricos, al extremo de que muchos investigadores la consideran como la droga de elección. También se le ha recomendado en el tratamiento de la epilepsia, pero experimentalmente se ha probado que carece de propiedad anticonvulsivante; en todo caso podría usársele para contrarrestar los efectos depresivos de la medicación principal, particularmente cuando se administran barbitúricos.

La anfetamina está contraindicada en la hipertensión arterial, enfermedades coronarias, en los estados de ansiedad, excitación y en el hipertiroidismo.

El uso inmoderado de anfetamina puede producir adicción. Los morfinómanos la usan para contrarrestar la crisis de abstinencia. Por estas razones, está considerada entre las drogas capaces de producir toxicomanía.

Dosis. — La dosis oral varía entre 5 y 20 mg. por vez, según el desorden que se trate de corregir y los resultados que se obtengan. Por vía subcutánea se emplean dosis de 5 a 10 mg.

OTRAS DROGAS DE ESTE TIPO son la methanfetamina, también llamada desoxyn o norodin, que es un derivado metilado de la anfetamina, con acciones y usos similares; la phenylephrina o neosinefrina, cuya forma levógira es muy parecida a la de la adrenalina tiene acciones hipertensoras más prolongadas, y puede ser administrada oral, parenteral o tópicamente. La mefentermina, que eleva la presión sistémica por vasoconstricción periférica y con muy ligera modificación del volumen de expulsión, frecuencia cardíaca y elec-

trocardiograma, además, su efecto es bastante prolongado. El isopropilarterenol que difiere de la adrenalina porque tiene un grupo isopropilo en vez de uno metilo en la cadena lateral. A esta última droga se le designa también con los nombres de aleudrin, isuprel y otros. Es un poderoso broncodilatador por lo cual se le usa en el tratamiento sintomático del asma bronquial.

El isuprel no debe ser administrado por vía subcutánea, porque con frecuencia produce taquicardia, hipertensión arterial, palpitaciones, tremor, sudor y a veces signos subjetivos y electrocardiográficos de insuficiencia coronaria. Se le administra en forma de tabletas que se disuelven bajo la lengua o por la inhalación del aerosol de su solución al 4%.

Existen muchas otras drogas, química y farmacológicamente, parecidas a las estudiadas, pero que poco difieren de ellas o no tienen mayor interés desde el punto de vista terapéutico.

B) Drogas que inhiben las estructuras inervadas por nervios adrenérgicos o drogas antiadrenérgicas

Las drogas antiadrenérgicas inhiben la respuesta de los órganos efectores, tanto a la inyección de adrenalina y productos relacionados, como a la estimulación de los nervios simpáticos. Bloquean Receptores de

CORNEZUELO DE CENTENO Y SUS ALCALOIDES

El Claviceps purpúrea o cornezuelo es un hongo que parasita al centeno y ocasionalmente a otras plantas. La ingestión de pan elaborado con harina de centeno parasitado ha dado lugar a graves intoxicaciones colectivas.

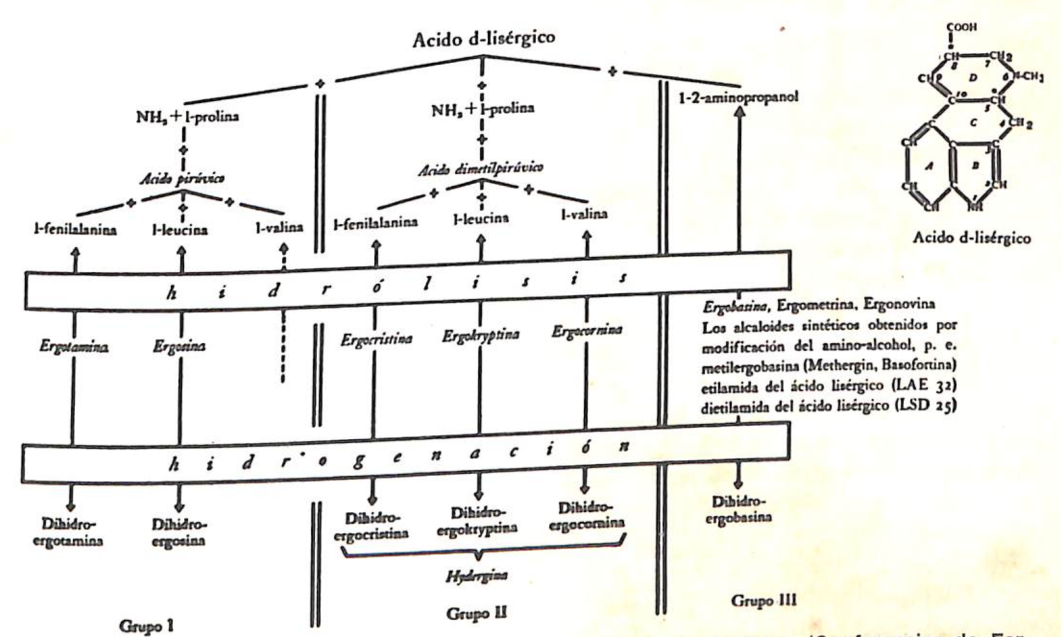


Tabla 1. — Tabla sinóptica de los alcaloides del cornezuelo de centeno. (Conferencias de Farmacología pronunciadas en Latino América. El Ateneo, Buenos Aires. 1953. E. Rothlin. Cortesía del autor).

El uso terapéutico de los alcaloides del cornezuelo es de gran importancia. Sus propiedades adrenosimpaticolíticas, oxitócicas y excitoinbitorias del sistema nervioso central, son las más importantes. En este capítulo, sólo nos ocuparemos de sus acciones adrenosimpaticolíticas.

Las preparaciones crudas de cornezuelo de centeno han sido usadas durante muchos años, especialmente por las comadronas. En realidad, en este hongo existe un gran número de alcaloides combinados con carbohidratos, aminoácidos, histamina, pigmentos, esteroides y otras substancias.

Tanret, en 1875, fue el primero en aislar un alcaloide del cornezuelo de centeno, la ergotinina. En 1906, Barger y Carr, así como Kraft, obtuvieron la ergotoxina. Pero, es a partir de 1918, en que Stoll aisló la ergotamina, que se empezaron a usar estos alcaloides en Terapéutica.

En la actualidad es posible distinguir en el cornezuelo de centeno tres grupos de alcaloides; todos derivados del ácido lisérgico. En los dos primeros se encuentran los alcaloides naturales de tipo polipeptídico, poco solubles en agua y que se diferencian por el ácido cetónico que forman durante su desdoblamiento. El tercer grupo comprende alcaloides de tipo *amino-alcohol*, algunos de los cuales se preparan por semisíntesis. El primer grupo, o del *ácido pirúvico*, tiene como principal representante a la ergotamina. El segundo, o del *ácido dimetilpirúvico*, a la ergotoxina que, según Hofmann y Stoll, no es un alcaloide uniforme sino una mezcla de ergocristina, ergocornina y ergocriptina. Por último, al tercer grupo pertenece la ergobasina y la metilergobasina, droga esta última más conocida en Terapéutica con el nombre de methergin.

Stoll y Hofmann han transformado los alcaloides naturales mediante la hidrogenación del doble enlace entre los átomos de carbono 9 y 10 de su fórmula. La hidrogenación da como resultado cambios en las propiedades farmacodinámicas, tanto cualitativa como cuantitativamente. Así, por ejemplo, los alcaloides hidrogenados son mucho menos tóxicos, su efecto adrenosimpaticolítico es mayor y, al contrario de los alcaloides naturales, los hidrogenados relajan la musculatura lisa y estriada, y tienen acción vasodilatora. En el hombre, sin embargo, la dihidroergotamina produce vasoconstricción de algunos territorios.

Como ya hemos visto al hablar de la adrenalina, cuando se inyecta esta droga a un animal que está bajo la acción de los alcaloides del cornezuelo, en lugar de presentarse la hipertensión característica, o no hay respuesta o se produce hipotensión. Este fenómeno fue descrito por Dale en 1906, quien lo consideró como una acción farmacológica interesante, pero hasta cierto punto tóxica. Como veremos enseguida, de esta propiedad se derivan importantes aplicaciones terapéuticas. Las drogas del grupo de la ergobasina carecen de esta propiedad.

La inversión del efecto hipertensor de la adrenalina puede no ser ostensible en ciertos casos, pese a que realmente se presenta el fenómeno. Esto se debe a que la acción de la adrenalina no es inhibida en el corazón, pero sí en los vasos; y, por lo tanto, la taquicardia y aumento de la energía contráctil del miocardio producidos por esta droga pueden ser causa suficiente para que aumente la presión arterial.

La ergotamina y ergotoxina producen vasoconstricción periférica, pudiendo dar lugar a hipertensión arterial, fenómeno que ocurre inclusive después de la sección de los esplácnicos. Sin embargo, en los animales anestesiados muchas veces no se presenta el efecto hipertensor.

Los alcaloides del cornezuelo, por lo general, producen bradicardia, principalmente por estímulo vagal, pero el corazón late con mayor energía. Esta bradicardia a veces es tan marcada que puede contrarrestar la hipertensión, pese a subsistir la vasoconstricción. Los preparados impuros pueden producir hipotensión, debido a la presencia de substancias como histamina u otras.

La acción que ejercen estas drogas sobre la motilidad uterina es muy importante. Actúan como oxitócicos y son de utilidad en Obstetricia. Esta es la primera propiedad del cornezuelo que se conoció y por la cual se le ha usado desde la antigüedad.

Otras acciones. — Tienen marcado efecto emético, producen miosis, aumentan la presión del líquido céfalorraquídeo; a dosis moderadas disminuyen la temperatura y a dosis altas la elevan. Por último, tienen acción sedante sobre el sistema nervioso central.

Aplicaciones terapéuticas. — La ergotoxina y, en particular, la ergotamina, tienen propiedades antiadrenérgicas. La ergonovina carece de este efecto, y es más bien un oxitócico.

El tartrato de ergotamina (Ginergeno), y mejor aun la dihidroergotamina, es usada en el tratamiento de las crisis de jaqueca. La etiología de este síndrome es aún desconocida; todo hace pensar que es de carácter alérgico; sin embargo, está demostrado que existe una correlación entre jaqueca y trastornos vasculares craneales, de tal modo que el acceso se inicia con vasoconstricción seguida de dilatación arterial, principalmente de las ramas de la carótida interna, y termina con una fase edematosa. El dolor, que por lo general se presenta en forma de hemicránea, tiende a generalizarse, comprometiendo la cara y el cuello. Se estima que la ergotamina y la dihidroergotamina ejercen su efecto terapéutico contrarrestando la vasodilatación y disminuyendo la amplitud del pulso cerebral. Sin embargo, en algunos casos no se obtiene beneficio con este tratamiento.

La dihidroergotamina y la dihidroergocornina son usadas en Anestesiología para prevenir la fibrilación cardíaca inducida por el ciclopropano y por la adrenalina. Basándose en su acción antiadrenérgica se les usa en el tratamiento de distonías del sistema nervioso vegetativo, para lo que generalmente se les combina con derivados de la belladona y barbitúricos. La hydergina, que está formada por la combinación de dihidroergocornina, dihidroergocriptina y dihidroergocristina, se usa con frecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial, angina de pecho y disturbios vasculares periféricos.

Toxicidad. — Los alcaloides del cornezuelo pueden producir intoxicaciones agudas o crónicas. La *intoxicación aguda* se caracteriza por náuseas, vómito, colapso, taquicardia, pulso filiforme, diarrea, sed, confusión mental, inconciencia, y aborto en los casos de embarazo. La *intoxicación crónica*, que puede presentarse durante el tratamiento prolongado con estas drogas, se caracteriza por síntomas vasculares y nerviosos. Los primeros corresponden a vasoconstricción periférica, que da lugar a gangrena de las extremidades, particularmente en los dedos de los pies, aunque hay casos en que compromete todo un brazo o una pierna y aún órganos internos. La gangrena se produce en forma ostensible en la cresta del gallo, por lo que se emplea este animal para el biodosaje de estas drogas. Los síntomas nerviosos de la intoxicación se caracterizan por intranquilidad, depresión, debilidad, ataxia, convulsiones tónicas y clónicas y aún parálisis del centro respiratorio.

Nuevos derivados del ácido lisergico. — El núcleo fundamental de los alcaloides del cornezuelo de centeno es el ácido lisérgico. En los laboratorios Sandoz se han preparado dos derivados importantes: la d-etilamida y la d-dietilamida de este ácido. *La d-etilamida del ácido lisérgico* tiene notables propiedades sedantes del sistema nervioso central y ha resultado efectiva para calmar a los esquizofrénicos muy agitados. En cambio, *la d-dietilamida del ácido lisérgico* posee una acción especial sobre la conducta psíquica, sobre la que produce alteraciones fundamentales, pudiendo determinar estados transitorios muy parecidos a la esquizofrenia. Por este motivo, se le está estudiando con gran interés en Psiquiatría.

YOHIMBINA

Es un alcaloide que se obtiene de la corteza del "Corynanthe yohimbe", apocinácea del Africa Occidental. En 1896 fue aislada por Spiegel. Al igual que otros antiadrenérgicos es mucho más efectiva contra la adrenalina y productos relacionados que contra la estimulación de los nervios simpáticos.

Sus efectos difieren según la dosis y la vía de administración. Dosis altas, por vía endovenosa invierten la acción de la adrenalina y dilatan los vasos renales. La inyección lenta produce ligera hipertensión arterial. Por vía oral produce vasodilatación general, inclusive de los órganes sexuales. Estimula el segmento sacro de la médula espinal, provocando erección del pene, pero no aumenta ni la potencia ni el deseo sexual. Tampoco estimula la producción de espermatozoos. Dosis tóxicas producen excitación general y parálisis de los centros nerviosos.

DIBENAMINA, DIBENZILINA Y COMPUESTOS AFINES

Estas drogas sintéticas corresponden al grupo de las betahaloalkilaminas. Están relacionadas químicamente con las mostazas nitrogenadas. Producen bloqueo adrenérgico prolongado, específico e intenso. Se supone que actúan combinándose firmemente con las substancias receptoras en los órganos efectores simpáticos. El proceso de bloqueo se instala lentamente, precisando de dos a tres horas después de la inyección endovenosa para alcanzar su máximo, pero la acción es persistente y resulta extremadamente difícil de antagonizar con otras drogas. El efecto de una dosis terapéutica puede durar tres, cuatro o

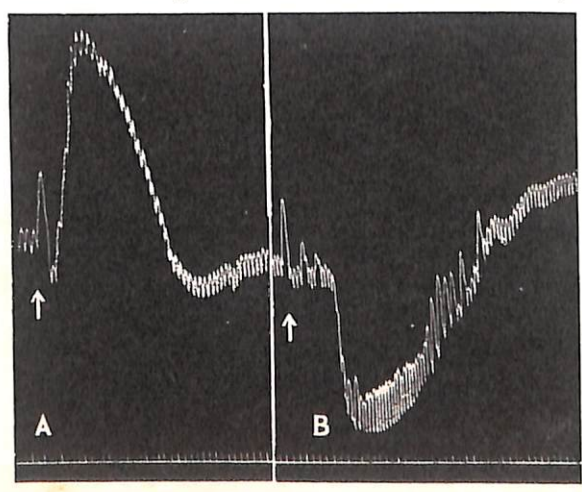


Fig. 12. — INVERSION DE LA HIPERTENSION ADRENALINICA POR DIBENZILINA. Perro de 13 kg. de peso anestesiado con pentobarbital. En el segmento A de la figura, la flecha indica el momento en que se inyectó por vía endovenosa 30 gamas de adrenalina, sol. 1/10,000. Obsérvese la hipertensión característica. Entre los segmentos A y B se inyectó dibenzilina, 10 mg. por kg., vía endovenosa en sol. 1%. La flecha del segmento B corresponde a una nueva inyección de adrenalina (la misma dosis) pero en esta vez el efecto vascular se invierte y en lugar de hipertensión se produce hipotensión.

aún más días. En realidad, debido a su toxicidad la dibenamina es empleada casi exclusivamente en el laboratorio, pero la dibenzilina sí tiene aplicación clínica.

Ambas drogas bloquean y aun invierten la acción de la adrenalina, y a dosis altas impiden la respuesta de la estimulación del simpático.

La dibenzilina no se administra por vía subcutánea, porque es irritante y puede producir necrosis en el foco de inyección. La dosis oral varía entre 20 y 200 mg. al día, según los requerimientos del paciente. Por vía endovenosa se emplea de 0.5 a 2 mg. por kilo de peso diluído en 250 a 500 cc. de soluciones isotónicas de glucosa o cloruro de sodio, a inyectar en el lapso de una hora o más.

Las modificaciones que produce sobre la presión arterial y frecuencia cardíaca son moderadas; sin embargo, da lugar a hipotensión ortostática y, en algunos enfermos hipertensos, reduce apreciablemente la presión arterial. Además, estas drogas estimulan directamente al sistema nervioso central, pudiendo producir hiperventilación, náuseas, vómito, excitación y aún convulsiones.

BENZODIOXANOS

Fourneau ha preparado una larga serie de derivados del Benzodioxano que tienen propiedades antiadrenérgicas. Entre estos se distinguen el F. 883, el F.946 y el F. 1164, pero el que tiene mayor importancia es el Forneau 933 o Piperoxano. El empleo terapéutico de estas drogas está bastante restringido debido a sus muchos efectos colaterales desagradables como vasoconstricción periférica y coronaria, hipermotilidad uterina, broncoconstricción, depresión miocárdica, etc.

El F. 933, al igual que la dibenzilina, es de gran utilidad en el diagnóstico del feocromocitoma, tumor de la glándula suprarrenal que da lugar a hipertensión arterial como consecuencia de la gran cantidad de noradrenalina que libera. Ante una hipertensión que se supone de este origen se establece el diagnóstico inyectando al paciente por vía endovenosa 20 mg. de F. 933, y si efectivamente es portador de un tumor de este tipo la presión arterial desciende por la acción adrenolítica de la droga. En las personas normales no produce modificaciones en la presión o determina leve hipertensión, porque además de su acción adrenolítica posee también propiedades vasoconstrictoras.

TOLAZOLINA Y PHENTOLAMINA

La tolazolina (también llamada benzazolina, priscolina o priscol) y la pentolamina (regitina) son también agentes antiadrenérgicos. Su efecto no es muy intenso, es de corta duración e inefectivo contra estímulos adrenérgicos intensos. Además, tienen acción directa sobre el miocardio y musculatura lisa; efecto que se hace presente inclusive con dosis inferiores a las que se necesitarían para producir el bloqueo adrenérgico. No existen diferencias cualitativas entre las acciones de estas drogas.

DROGAS QUE ESTIMULAN LAS ESTRUCTURAS INERVADAS POR LOS NERVIOS COLINERGICOS

Estas drogas comúnmente llamadas parasimpaticomiméticas pueden ser clasificadas en tres grupos : el primero está formado por la acetilcolina y otros ésteres de la colina. Su acción se parece mucho al efecto que produce la esti-

mulación de las fibras postganglionares del parasimpático y fibras simpatico-colinérgicas. El segundo grupo comprende alcaloides que de por sí tienen acción colinérgica, tales como la muscarina, pilocarpina y arecolina. El tercer grupo está formado por drogas que inhiben la colinoesterasa y que por lo tanto impiden la destrucción de la acetilcolina por esta enzima. Su acción, en última instancia, es semejante a la de la acetilcolina y a la de la estimulación del parasimpático. Este grupo comprende a la eserina, neostigmina y diisopropilfluorofosfato.

ACETILCOLINA

La acetilcolina se forma en el organismo por acetilación de la colina. La colina, constituyente esencial de la dieta, es una vitamina casi sin acciones parasimpaticomiméticas, pero que al ser acetilada forma la acetilcolina, compuesto de actividad 100,000 veces mayor. La acetilcolina tiene efecto breve, porque es rápidamente destruída por la colinoesterasa, enzima que se encuentra en todo el organismo. Fue sintetizada por Baeyer en 1867.

Acciones muscarínicas y nicotínicas de la acetilcolina. — Se da el nombre de *efecto muscarínico* de la acetilcolina a la acción de esta droga sobre las terminaciones postganglionares del parasimpático y sobre las fibras simpaticocolinérgicas. El efecto muscarínico es inhibido por la atropina y otras drogas anticolinérgicas. Fue Dixon quien, al observar la similitud de efectos entre la inyección de muscarina y la estimulación del parasimpático, introdujo esta denominación.

Como *efecto nicotínico* se entiende la acción de la acetilcolina sobre los ganglios simpáticos y parasimpáticos, y sobre la placa mioneural del sistema nervioso de relación. Se le da el nombre de nicotínico teniendo en cuenta que la nicotina, lo mismo que la acetilcolina, a dosis pequeñas estimula los ganglios autonómicos y a dosis mayores los deprime, y porque la nicotina y la acetilcolina tienen efectos parecidos sobre los músculos esqueléticos. El efecto nicotínico es inhibido por el curare y por los gangliopléjicos.

ACCIONES. — Sobre el *aparato cardiovascular*, la acetilcolina produce hipotensión arterial, bradicardia, vasodilatación periférica y coronaria, y a dosis tóxicas disturbios en la conducción a nivel del haz de Hiss. Sobre el *aparato respiratorio*, produce broncoconstricción, broncorrea y ligero estímulo respiratorio. Sobre el *aparato gastrointestinal*, estimula la motilidad, produce aumento de las secreciones salivar y gastrointestinal. Sobre el *sistema nervioso central*, ejerce efecto estimulante, pudiendo producir convulsiones cuando se le administra a altas dosis por vía endovenosa. A esta propiedad se debe que durante un tiempo se le utilizó en la convulsoterapia de ciertos trastornos psiquiátricos. Además, la acetilcolina estimula los *músculos esqueléticos* por su acción sobre la placa mioneural; estimula las secreciones de las glándulas exocrinas, aumentando la producción de saliva, lágrimas e inclusive de sudor; y, en general, estimula la motilidad de la fibra lisa.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DOSIS. — Debido a su acción fugaz, la acetilcolina tiene muy pocas aplicaciones en Clínica. Sin embargo, sus dosis varían entre 50 y 100 mg. por vía subcutánea o endovenosa. No debe darse por vía oral, porque es destruída por los jugos gastrointestinales.

Otros ésteres de la colina. — Debido a los inconvenientes que ofrece la acetilcolina para su uso clínico, se han sintetizado varios ésteres de la colina de mayor estabilidad en el organismo. Entre los centenares que existen, sólo se ha encontrado de importancia a la Metacolina, Carbacol y Betanechol.

METACOLINA (ACETILBETAMETILCOLINA)

La metacolina llamada también *mecolil* es el beta-metil derivado de la acetilcolina. Actúa en forma semejante a la acetilcolina, pero es hidrolizada más lentamente por la colinoesterasa. Sus efectos farmacológicos son similares a los de la acetilcolina, aunque sus acciones nicotínicas son menos intensas. Tiene la ventaja de que puede ser administrada por vía oral.

Dosis subcutáneas de 10 a 25 mg. muchas veces producen enrojecimiento y sensación de calor en la cara, salivación, lagrimeo, sudor, palpitaciones, aumento del peristaltismo intestinal, discreta broncoconstricción, hipotensión arterial y taquicardia. En algunas personas la hipotensión puede ser muy marcada y llegar al colapso, y en los asmáticos puede desencadenar un ataque de asma bronquial. Estas acciones son contrarrestadas con la atropina.

Aplicaciones terapéuticas. — Debido a que sus efectos son pronunciados y a la posibilidad de que se presenten accidentes durante su uso, la acetilbetametilcolina va siendo reemplazada por drogas más seguras. Por vía oral se le recomienda, sin embargo, en el tratamiento de trastornos vasculares periféricos como la enfermedad del Raynaud, en el escleroderma y úlceras tórpidas de las extremidades.

Vías de administración y dosis. — Las dosis eficaces varían considerablemente. Por lo general, se le administra por vía oral a razón de 50 a 100 mg. repetidas veces al día hasta alcanzar, en algunos casos, la dosis de 0.5 a 1.5 gr. en 24 horas. Por vía subcutánea las dosis varían entre 2.5 a 40 mg. o más en 24 horas.

La metacolina no debe ser administrada por vía endovenosa, porque puede producir marcada hipotensión y síncope. Tampoco debe combinársele con la eserina o neostigmina, porque sus efectos resultan enormemente potenciados, existiendo la posibilidad de que se presenten serias reacciones desagradables. Han ocurrido algunos casos de muerte por esta causa.

CARBACOL (CARBAMINOILCOLINA)

El carbacol difiere de la acetilcolina en que tiene en su molécula un grupo NH_2CO. Se le conoce también con el nombre comercial de doryl.

Sus acciones farmacodinámicas son semejantes a las de la acetilbetametilcolina, aunque la carbaminoilcolina es más estable y más resistente a la acción de la colinoesterasa. Puede ser administrada por vía oral, subcutánea o intramuscular.

Como casi no es destruída por la colinoesterasa, su acción es muy poco intensificada por la eserina o prostigmina. Actúa pues directamente sobre el órgano efector. Su efecto es antagonizado por la atropina.

En comparación con la acetilbetametilcolina, la carbaminoilcolina tiene acciones más marcadas sobre el aparato gastrointestinal y vejiga urinaria, y menos marcada sobre el aparato cardiovascular.

Aplicaciones terapéuticas y dosis. — Las aplicaciones terapéuticas son más o menos las mismas que las de la droga anterior, aunque la carbaminoilcolina es de gran utilidad en el tratamiento de las retenciones urinarias de las paresias vesicales.

Se le administra preferentemente por vía oral a dosis que varían entre 0.2 a 0.8 mg. dos o tres veces al día. Por vía subcutánea la dosis es parecida, pues varía entre 0.2 a 0.4 mg. por vez.

BETANECHOL

El betanechol (urecholine) es el carbonato de betametilcolina. Es bastante estable y no es hidrolizado por la colinoesterasa. Sus efectos muscarínicos son ejercidos principalmente en el aparato gastrointestinal, vejiga urinaria y ojos. Su acción sobre el aparato cardiovascular es muy débil y sus efectos nicotínicos, casi nulos. Se le puede administrar por vía oral, a la dosis de 10 a 30 mg. 3 a 4 veces al día. Por vía subcutánea, la dosis varía entre 2.5 y 5 mg., 3 a 4 veces al día. Nunca debe usarse la vía intramuscular y, menos aun, la endovenosa. Está contraindicada en pacientes con asma bronquial, hipertiroidismo, obstrucción intestinal, etc.

ESERINA O FISOSTIGMINA

La eserina o fisostigmina es el alcaloide más importante del "Fisostigmum venenosum" o Haba del Calabar. Su efecto es semejante al de la estimulación de los nervios colinérgicos. Actúa inhibiendo a la colinoesterasa y prolongando, en consecuencia, la acción de la acetilcolina; no obstante, es probable que de por sí tenga un débil efecto sobre el órgano efector. La atropina bloquea sus efectos muscarínicos, y el curare y la nicotina impiden su acción sobre los músculos estriados y ganglios vegetativos, respectivamente.

FISOSTIGMINA

La fisostigmina no destruye a la colinoesterasa como lo hace el D.F.P. y sus congéneres sino que la inactiva temporalmente mediante la formación de un complejo disociable. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, se puede deducir que sus efectos corresponden en última instancia a los de la acetilcolina.

Dosis altas de eserina producen un estado de tremor o fibrilación de los músculos esqueléticos, que empieza en las extremidades inferiores y se extiende a todo el cuerpo. Esta fibrilación tiene origen periférico y puede ser contrarrestada por el curare.

La eserina es activa por vía oral y parenteral. Se le emplea en la forma de salicilato que es su sal más estable. Su aplicación terapéutica más importante radica en el tratamiento sintomático del glaucoma, porque reduce la presión intraocular. Con este objeto se le usa en solución al 0.5 ó 1% de la cual se instilan 3 ó 4 gotas por vez en la conjuntiva ocular. También es de utilidad en el tratamiento de los estados de atonía gastrointestinal como el íleo paralítico postoperatorio, en la distensión abdominal que acompaña a ciertos estados toxiinfecciosos y en el tratamiento de la miastenia gravis, aunque la neostigmina tiene ventajas en este último caso.

Las dosis de salicilato de eserina, por vez, son : por vía oral, 2 mg. y, por vía subcutánea 1 mg.

NEOSTIGMINA — Prostigmina

La neostigmina, también conocida con el nombre comercial de prostigmina, es una droga sintética de propiedades muy parecidas a las de la eserina. Como ella, actúa inhibiendo la colinoesterasa, es activa por vía oral y tiene más o menos el mismo efecto estimulante sobre el peristaltismo intestinal, pero sus acciones cardiocirculatorias son menos intensas. Parece que además de su acción anticolinoesterásica, actúa directamente sobre la fibra muscular esquelética.

Al inhibir a la colinoesterasa, la acetilcolina queda en libertad y puede cumplir sus funciones de mediador tanto en las fibras colinérgicas como en los músculos esqueléticos. La atropina y el curare bloquean, respectivamente, sus acciones sobre la fibra muscular lisa y estriada.

$\overset{+}{N}(CH_3)_3 - SO_4CH_3^-$; $-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(CH_3)_2$

METILSULFATO DE NEOSTIGMINA

La aplicación terapéutica más importante de la neostigmina es en el diagnóstico y tratamiento sintomático de la "miastenia gravis". Las dosis dependen de la vía de administración y de la severidad del caso. En los pacientes no graves pueden administrarse por vía oral 3 a 10 tabletas de 15 a 30 mg. de bromuro de neostigmina, por vez ; pero en enfermos muy avanzados, la administración oral debe complementarse o substituirse por inyecciones subcutáneas o intramusculares de metilsulfato de neostigmina, a la dosis de 0.5 a 1.5 mg. dos a cinco veces al día. Es recomendable agregar 0.3 mg. de sulfato de atropina por vez, para suprimir los efectos muscarinicos de la neostigmina. Debe evitarse la sobredosificación de neostigmina porque puede agravar los síntomas de la miastenia y hasta precipitar una crisis.

Cuando el caso no es extremadamente severo, la neostigmina produce alivio espectacular. El enfermo recobra gran parte de sus energías físicas, y es capaz de valerse de sus músculos esqueléticos, pudiendo caminar y realizar actividad física casi normal, mientras duran los efectos de la droga. Lamentablemente, la neostigmina sólo actúa sintomáticamente y no impide el progreso de la enfermedad; y más aun, es frecuente que después de un tiempo largo de tratamiento no se obtengan los mismos beneficios. Entonces, se recomienda asociarla a pequeñas dosis orales de efedrina.

La neostigmina se usa también en el tratamiento de estados de flatulencia y meteorismo abdominal, y en las atonías intestinales y vesicales, tóxicas o postanestésicas.

Se le recomienda también como elemento de prueba diagnóstica o diferencial entre el embarazo y simple retraso menstrual. La aplicación de una o dos ampolletas subcutáneas o intramusculares, durante tres días, da lugar a la aparición del flujo menstrual en caso de retraso. La persistencia de la amenorrea puede estimarse como signo de embarazo, siempre que sea posible descartar la existencia de trastornos endocrinos o alteraciones anatómicas de los órganos pélvicos. Sin embargo, la validez de esta prueba no es unánimemente aceptada.

La neostigmina está indicada en el tratamiento de algunos trastornos de la circulación periférica como acrocianosis, enfermedad de Raynaud, tromboangeítis obliterante, claudicación intermitente y en las úlceras varicosas de

cicatrización tórpida. Finalmente, es la droga de elección para el tratamiento de la sobredosificación por curare.

PILOCARPINA

La pilocarpina es un alcaloide contenido en las hojas del "Pilocarpus jaborandi" y otras plantas de la familia de las rutáceas. Ejerce su acción sobre los órganos inervados por fibras postganglionares parasimpáticas y por fibras simpaticocolinérgicas. A diferencia de la neostigmina, no inhibe a la colinoesterasa, no potencia a la acetilcolina y su acción se ejerce directamente sobre el órgano efector. Sus efectos pueden ser contrarrestados por la atropina.

La pilocarpina estimula las contracciones de la musculatura lisa de los bronquios, vejiga, bazo, uréteres, tracto gastrointestinal, etc. Contrae la pupila y los músculos ciliares, disminuyendo la presión intraocular. Aumenta las secreciones, pues actúa como poderoso estimulante de todas las glándulas inervadas por el parasimpático y por los nervios simpaticocolinérgicos. Aumenta, en extraordinaria proporción, las secreciones : salivar, lagrimal, bronquial, gástrico-intestinal, sudoral, etc. Su acción sobre la circulación es variable de acuerdo a la dosis y especie animal. En el perro y en el hombre es frecuente que produzca hipertensión en vez de hipotensión, lo cual se explica porque estimula la producción de adrenalina por las suprarrenales, ya que estas glándulas están inervadas por fibras simpaticocolinérgicas. Conjuntamente con la hipertensión, se presenta taquicardia y a veces palpitaciones. La pilocarpina tiene acción estimulante sobre el sistema nervioso central, lo cual se ve claramente en las intoxicaciones por esta droga.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y DOSIS. — Debido a su enérgica acción estimulante sobre las glándulas sudoríparas, la pilocarpina ha sido usada en ciertos casos como diaforético. Se la recomienda también en el tratamiento de los mareos de la laberintitis o afecciones del oído medio. Se le usa en Oftalmología para producir miosis y reducir la presión intraocular.

Se le puede administrar a las siguientes dosis medias : por vía oral, de 5 a 25 mg. en 24 horas; por vía parenteral en inyecciones subcutáneas, de 5 a 10 mg.

MUSCARINA

La muscarina es un alcaloide que se encuentra en ciertas variedades de hongos venenosos, particularmente en el "Agaricus muscaris". Produce una serie de efectos casi enteramente semejantes a los de la estimulación de los nervios parasimpáticos. Esta acción se realiza en la periferia : en las terminaciones postganglionares parasimpáticas y en las fibras simpaticocolinérgicas. Es por esto que a la acción de la acetilcolina en los niveles indicados se le llama efecto muscarínico.

La muscarina, en consecuencia, estimula la secreción de las glándulas lagrimales, salivales, bronquiales, sudoríparas, gastrointestinales, etc.; estimula la contracción de los órganos de musculatura lisa produciendo vómitos, diarrea, dolores abdominales, broncoconstricción, etc. Además, produce bradicardia, hipotensión arterial, etc.

La muscarina es sumamente tóxica. En la antigüedad han sido frecuentes las intoxicaciones colectivas por la ingestión equivocada de hongos que contienen este alcaloide o de pan contaminado con Agaricus muscaris. El poeta

griego Eurípides y su familia murió en esta forma. Los síntomas característicos de la intoxicación muscarínica son : gran salivación, cólicos intestinales, diarrea, colapso, estupor, delirio, convulsiones, degeneración hepática, y, si el enfermo no es atendido convenientemente, muere. Es por esto que no se le usa con fines terapéuticos.

Los efectos de la muscarina se contrarrestan con la atropina, pero además se debe combatir el colapso y proteger la función hepática.

DIISOPROPILFLUOROFOSFATO

El diisopropilfluorofosfato también llamado D.F.P. es el diisopropil éster del ácido fluorofosfórico. Corresponde al grupo de los alkilfluorofosfatos. Fue estudiado durante la segunda guerra mundial, comprobándose sus propiedades altamente tóxicas. Lo citamos en este capítulo porque posee intensas propiedades parasimpaticomiméticas, inactivando en forma irreversible a la colinoesterasa. Tiene, en consecuencia, efectos mucho más prolongados que las drogas anteriormente estudiadas, lo cual la convierte en un elemento de difícil manejo en la clínica. A este mismo grupo pertenecen otros anticolinoesterásicos poderosos como el Tetraetilpirofosfato o T.E.P.P.; el Hexaetiltetrafosfato o H.E.T.P.; el Octametilpirofosforamida u O.M.P.A. etc., que no tienen aplicación terapéutica, pero que son usados como insecticidas en la agricultura.

EDROFONIUM

El edrofonium o tensilon actúa mucho más intensamente sobre la placa mioneural que sobre los efectos muscarínicos de la acetilcolina, por lo que se le ha introducido en terapéutica como antagonista del curare. Es el cloruro de 3-hidroxifenildimetiletilamonio. La inyección intra-arterial de esta droga a animales de laboratorio produce la contracción de los músculos esqueléticos correspondientes.

Sus usos terapéuticos no son muy amplios. Sin embargo, es de gran valor en las intoxicaciones por curare.

BENZOPIRÚVICO .. → acción sobre placa mioneural.

DROGAS QUE DEPRIMEN LAS ESTRUCTURAS INERVADAS POR NERVIOS COLINERGICOS

Estas drogas, llamadas comúnmente parasimpaticolíticas, inhiben los órganos inervados por las fibras postganglionares del parasimpático y por las fibras simpaticocolinérgicas. Bloquean, pues, el efecto muscarínico de la acetilcolina. Sin embargo, la estimulación nerviosa de algunas estructuras colinérgicas no es inhibida por estas drogas.

ATROPINA Y SUS SUCEDANEOS

Entre los parasimpaticolíticos, tienen singular importancia la atropina, la escopolamina y la hyoscyamina, alcaloides que tienen como núcleo fundamental a la tropina y que están contenidos en las hojas y raíces de algunas plantas del orden de las solanáceas, principalmente en la "Atropa belladona", la "Datura stramonium" y el "Hyoscyamus niger".

Acciones. — Estudiaremos en particular las acciones de la atropina, que es la droga más representativa de este grupo.

La atropina, en un primer momento, ejerce acción estimulante sobre el sistema nervioso central, pero enseguida puede deprimirlo. A dosis terapéuticas tiene ligera acción estimulante del centro respiratorio. Dosis mayores producen excitación psicomotriz y confusión mental. Si el grado de excitación es severo, pueden aparecer convulsiones que conducen a la muerte por paro respiratorio.

Las acciones más importantes de la atropina dependen de su propiedad inhibidora sobre las estructuras colinérgicas. En este sentido, tiene marcado efecto sobre el tono y motilidad de los órganos de fibra muscular lisa, sobre las secreciones y sobre el corazón; es decir, bloquea los efectos muscarínicos de la acetilcolina, sin afectar los efectos nicotínicos, salvo con grandes dosis y bajo especiales condiciones de experimentación. En general, su efecto se parece al de la estimulación del sistema simpáticoadrenal o al de la inyección de adrenalina. Esto se debe a que en tales condiciones los impulsos adrenérgicos predominan, por falta de oposición colinérgica.

```
H2C——————CH——————CH2          CH2OH
 |(7)     |     (2)|             |
 |        N—CH3   CH—O—CO———————C—C6H5
 |(6)     |        |             |
H2C——————CH——————CH2             H
```

ATROPINA

Sobre órganos que contienen musculatura lisa. — Con excepción de las paredes arteriales, todos los órganos integrados por fibra muscular lisa son afectados por la atropina y sucedáneos. Por ejemplo, los músculos bronquiales son contraídos por drogas colinérgicas o por estimulación del vago, y relajados por la atropina. Lo mismo ocurre con la musculatura del esófago y del estómago. Dosis moderadas no afectan los movimientos peristálticos normales, pero actúan como relajadoras de las marcadas contracciones intestinales debidas a procesos tóxicos o infecciosos. En realidad, dosis terapéuticas de atropina inhiben solamente las formas anormalmente intensas de contracción intestinal, sin afectar mayormente el peristaltismo normal, pero experimentalmente se puede observar en animales que altas dosis, por un mecanismo aun no bien establecido, intensifican el peristaltismo. Es posible que ésta sea la razón de los vómitos y diarrea que se presentan en las serias intoxicaciones por esta droga.

La motilidad de la vesícula biliar, uréteres y otros órganos de fibra muscular lisa, también es inhibida por la atropina.

La aplicación local de atropina sobre el globo ocular produce midriasis y parálisis de la acomodación. La presión intraocular no es afectada en el ojo normal, pero sí es incrementada cuando hay tendencia a la hiperpresión como en el caso del glaucoma.

Muchas secreciones disminuyen por acción de la atropina. Así, disminuye notablemente la secreción salivar, siendo la sequedad de la boca uno de los síntomas característicos de la sobredosificación de esta droga. Las glándulas de la boca, nariz, garganta, bronquios, estómago, intestinos, páncreas, etc., también son inhibidas. La secreción del jugo gástrico es disminuída cualitativa y cuantitativamente, pues el jugo segregado es pobre, especialmente en ácido clorhídrico. Disminuye también la secreción de lágrimas y sudor, pero casi no afecta la secreción de orina.

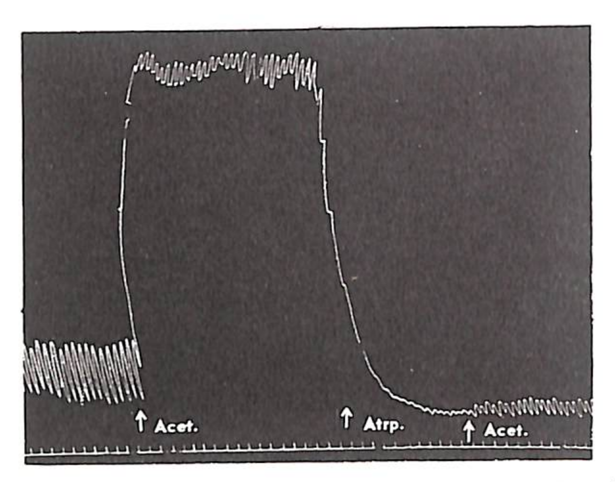


Fig. 13. — ANTAGONISMO ATROPINA-ACETILCOLINA EN EL INTESTINO AISLADO DE COBAYO. Obsérvese la intensa contracción que provoca la acetilcolina (primera flecha). Una nueva dosis de acetilcolina (tercera flecha) aplicada después de la atropina, casi no provoca respuesta.

Sobre el corazón, anula la acción inhibidora del vago y produce taquicardia. En el hombre, este efecto varía considerablemente con la edad, siendo más pronunciado en el adulto de edad mediana que en el niño y en el anciano. Grandes cantidades, además de paralizar el vago, deprimen la fibra miocárdica, disminuyendo la frecuencia cardíaca y el volumen minuto.

Los efectos de la atropina sobre la circulación dependen principalmente de las modificaciones que produce en el corazón. Al principio, desciende algo la presión arterial, pero a continuación la eleva un tanto sobre la cifra inicial. Casi carece de acción sobre los vasos, pero contrarresta la vasodilatación producida por drogas colinérgicas.

Mecanismo de acción. — La atropina ejerce su acción anticolinérgica insensibilizando a la célula efectora a la acción de la acetilcolina, o impidiendo en alguna forma su ingreso al órgano efector inervado por terminaciones colinérgicas; es decir, bloqueando los efectos muscarínicos de la acetilcolina, sin impedir la liberación de este mediador químico.

Aplicaciones terapéuticas. — La atropina es utilizada en Oftalmología con fines diagnósticos y terapéuticos. La instilación de unas cuantas gotas de la solución al 1/1,000 y aun al 1/10,000 sobre el globo ocular produce la midriasis deseada. Está contraindicada en el glaucoma, porque al aumentar la presión intraocular intensifica los síntomas. Es de uso frecuente en los espasmos de la fibra muscular lisa de los bronquios, estómago, intestinos, conductos biliares y urinarios. Al igual que los preparados galénicos de belladona es de aplicación frecuente en las diarreas. Se le emplea también como coadyuvante en el tratamiento de la úlcera péptica, porque disminuye la secreción de jugo gástrico y contrarresta el espasmo de la zona ulcerosa que se produce reflejamente como consecuencia del dolor. Se le usa también asociada a la neostigmina en el tratamiento de la miastenia gravis y en la intoxicación por curare.

Por último, la atropina, escopolamina y particularmente los preparados de raíz de la variedad búlgara de belladona, se usan en el tratamiento sintomático de la hipersecreción lacrimal y salivar, así como de la rigidez muscular y temblor involuntario de las extremidades que presentan los enfermos de Parkinson.

Preparados farmacéuticos y dosis terapéuticas. — La belladona y su principal alcaloide, la atropina, pueden administrarse en las siguientes formas:

polvos de belladona a la dosis de 0.04 a 0.10 gr. al día; extracto de belladona, 0.04 a 0.06 gr. al día; tintura de belladona 2 a 3 cc. al día; y sulfato de atropina en inyecciones de 0.25 a 0.50 mg. por vez.

TOXICIDAD. — La toxicidad de la atropina varía mucho con la especie animal. Los herbívoros, por ejemplo, son extraordinariamente resistentes a la droga, pudiendo alimentarse por un largo período con hojas de belladona sin presentar síntomas tóxicos. El hombre es muy sensible a la belladona y sus derivados. Dosis de 2.5 mg. de atropina producen marcada sequedad de la boca y membranas mucosas, gran midriasis con la consiguiente dificultad en la visión, excitación del sistema nervioso central, etc., síntomas que pueden persistir hasta 24 horas. En casos de grave intoxicación se puede producir la muerte. El tratamiento de la intoxicación por atropina es sintomático, y debe estar encaminado a corregir los efectos periféricos mediante drogas colinérgicas del tipo de la neostigmina o fisostigmina, así como la excitación central mediante el uso controlado de barbitúricos, paraldehida o hidrato de cloral.

ESCOPOLAMINA

La escopolamina o hyoscina es otra droga de esta serie. Al igual que la atropina, es un alcaloide que se encuentra en gran número de solanáceas, y, como ella, tiene acciones anticolinérgicas importantes aunque de menor duración. Se diferencia principalmente de la atropina en que carece de acciones estimulantes sobre el sistema nervioso central y, por el contrario, casi siempre produce sedación y efecto hipnótico; sin embargo, dosis elevadas dan lugar a delirio y excitación. Al igual que la atropina, estimula ligeramente la respiración. Dosis de 0.5 mg. en el hombre bastan para producir sedación. Es frecuente que se presenten fenómenos de idiosincrasia. Su uso repetido desarrolla tolerancia.

ESCOPOLAMINA

Substitutos de la Atropina

Con el objeto de disponer de drogas de marcado efecto antiespasmódico y de pobres o nulas acciones desagradables, se ha preparado una serie de productos sintéticos. En realidad, ninguno cumple en forma absoluta estos requisitos, pues aunque todos tienen efecto antiespasmódico importante, en algunas personas producen midriasis y sequedad de la boca.

HOMATROPINA

La homatropina es un compuesto sintético de acciones muy parecidas a las de la atropina. Su efecto es menos prolongado y produce menos reacciones

secundarias. Se le usa frecuentemente como substituto de la atropina en el tratamiento de los espasmos gastrointestinales y en la hiperclorhidria. Tiene menor tendencia que la atropina a aumentar la presión intraocular. Sus efectos sobre el sistema nervioso central son menos intensos. Su acción midriática no es tan pronunciada y es más breve. Es menos activa pero a la vez menos tóxica que la atropina. Se le administra generalmente en tabletas de 2.5 mg. de las que se pueden tomar 4 a 6 al día.

METANTELINA

La metantelina o bantina es una sal de amonio cuaternario. Fue sintetizada en 1950. Entre sus propiedades anticolinérgicas predomina su efecto espasmólitico. Su acción midriática y otros efectos desagradables son mucho menores que los de la atropina. Su actividad con respecto a esta última droga es sólo de 1/3 a 2/3. Se le utiliza de preferencia en el tratamiento de la úlcera péptica porque disminuye la hiperacidez y las contracciones de la musculatura gastrointestinal. Se le administra en tabletas de 50 a 100 mg., según el caso, 3 veces al día.

OTROS PREPARADOS

Además, existen otros preparados como el difenmetanilo o prantal, que tiene gran parecido con la bantina en lo que a su farmacodinamia e indicaciones se refiere; la aprotropina o syntropan, cuyo efecto relajador de la fibra lisa, además de obedecer a un mecanismo semejante al de la atropina, se debe a acción directa de la droga sobre el mismo músculo; por último, citaremos a la Propantelina o Probantina, Oxifenonium o Antrenil, a la Pavatrina, la Adefenina o Trasentina, etc., de acciones semejantes.

DROGAS QUE ESTIMULAN LOS GANGLIOS VEGETATIVOS

Vamos a referirnos solamente, y en forma muy breve, al yoduro de 1,1-dimetil-4-fenil piperazinium, más comúnmente llamado D.M.P.P., droga que es un estimulante ganglionar como lo demuestra entre otras cosas su efecto sobre la contracción de la membrana nictitante del gato. Estimula tanto los ganglios simpáticos como parasimpáticos; así, la inyección endovenosa en animales produce hipertensión arterial, contracción de la vejiga urinaria, etc. Sus efectos pueden ser bloqueados por la inyección de tetraetilamonio. La respuesta hipertensiva puede ser en parte invertida por el F. 933 y otras drogas. Por una serie de pruebas se ha llegado a la conclusión que la hipertensión por el D.M.P.P. se debe a estímulo de los ganglios simpáticos y de la médula adrenal y, en consecuencia, a liberación de epinefrina y otras substancias vasopresoras.

DROGAS QUE DEPRIMEN LOS GANGLIOS VEGETATIVOS Y MUSCULOS ESQUELETICOS

Este grupo de drogas inhibe el efecto nicotínico de la acetilcolina. Sus acciones principales son ejercidas sobre los ganglios simpáticos y parasimpáticos y sobre la placa mioneural.

NICOTINA

La nicotina es el principal alcaloide del tabaco o "nicotiana tabacum". Es un líquido volátil, de fuerte reacción alcalina. Carece de aplicaciones terapéu-

ticas, pero tiene importancia en Toxicología, así como en Fisiología y Farmacología con fines experimentales.

Acciones

Las acciones de la nicotina son muy complejas y a veces impredecibles porque al mismo tiempo ejerce efectos estimulantes y paralizantes a múltiples niveles.

A dosis pequeñas, estimula los ganglios simpáticos y parasimpáticos, pero a dosis mayores los inhibe. Su acción no la ejerce impidiendo la liberación de acetilcolina sino haciendo temporalmente a las células ganglionares, primero más sensitivas y luego, más resistentes a la acción de la acetilcolina.

NICOTINA

Aparato circulatorio. — El efecto de la nicotina sobre la circulación es extremadamente complejo, porque en él intervienen una serie de factores. Dosis pequeñas estimulan principalmente el centro del vago y los ganglios parasimpáticos produciendo bradicardia, pero dosis mayores producen taquicardia. Desde los primeros momentos se produce vasoconstricción cutánea. Este fenómeno se debería a la estimulación de los ganglios simpáticos y no a acción directa sobre los vasos.

En personas normales, el fumar un cigarrillo con inhalaciones profundas produce una inmediata vasoconstricción periférica en las manos con el consiguiente descenso de la temperatura. Casi todos están de acuerdo en que la nicotina es el constituyente del cigarrillo responsable de la vasoconstricción periférica; sin embargo, recientemente Evans y Steward han encontrado que el descenso térmico se produce inclusive usando cigarrillos completamente privados de nicotina. Para estos autores, los cambios térmicos se deberían a que el simpático es estimulado por la irritación que produce el humo en el tracto respiratorio. Es una creencia generalizada que la nicotina provoca vasoconstricción coronaria, pero la mayoría de experimentos en animales parecen indicar que al contrario, tanto la nicotina como la inhalación de humo de tabaco aumentan el flujo coronario.

La presión arterial aumenta al principio por estímulo de los centros vasoconstrictores y por liberación de adrenalina, pero enseguida se produce hipotensión. La respiración es igualmente estimulada al principio, pero después se deprime, pudiendo presentarse fenómenos asfícticos. Estos resultados se deben a que la nicotina estimula primero y después deprime el centro respiratorio. Además, en la asfixia interviene el efecto depresor de la nicotina sobre la placa mioneural, comprometiendo la motilidad de los músculos respiratorios.

La producción de saliva y otras secreciones es igualmente incrementada al principio, pero después disminuye notablemente. La diuresis disminuye como consecuencia de mayor liberación de la hormona antidiurética del lóbulo posterior de la hipófisis.

La acción gastrointestinal de la nicotina en personas no habituadas al tabaco se traduce por vómitos y aún evacuaciones intestinales. Estos fenómenos

se deben a la acción central de la droga y a contracciones de las paredes del estómago e intestinos. Cosa semejante ocurre con la vejiga urinaria y, en algunos casos, con el útero gestante. Es irritante de la médula espinal, bulbo y cerebro, pudiendo producir convulsiones.

La nicotina es altamente tóxica. La intoxicación aguda se caracteriza por mareos, confusión mental, intranquilidad, náuseas, vómito, salivación y a veces diarrea. El pulso se acelera y debilita; la respiración se hace frecuente, superficial y difícil. Si la intoxicación es grave, se produce inconciencia y pueden ocurrir convulsiones y espasmos de los músculos respiratorios que conducen a la muerte por asfixia. Es por esto que la respiración artificial es una de las medidas más urgentes en tales casos. A veces se produce colapso cardiovascular en el curso de las convulsiones. Grandes cantidades de nicotina pueden producir la muerte inmediata por parálisis del sistema nervioso central, inclusive del centro respiratorio. La acción tóxica de la nicotina se acentúa a medida que es mayor la diferenciación del sistema nervioso central, por lo que casi no es tóxica en los invertebrados.

El tabaco ha sido usado entre los nativos de América desde antes del descubrimiento de este continente. El hábito de fumar fue llevado a Europa y rápidamente se difundió en el mundo entero. El contenido de nicotina en el tabaco varía según su procedencia; por regla general, cada cigarrillo de un gramo contiene 20 miligramos de nicotina. La detoxicación de la nicotina es completada en los pulmones y particularmente en el hígado, mediante una enzima. Parece que la capacidad de destruir la nicotina decrece con la edad.

Los efectos del tabaco pueden atribuirse por completo a su contenido en este alcaloide. A pesar de las antiguas y hasta hoy no terminadas controversias, no se conoce a ciencia cierta el papel que juega el tabaco en la angina de pecho e infarto del miocardio. Tampoco está esclarecido si produce cáncer del árbol respiratorio.

LOBELINA

La lobelina es extraída de las hojas secas de la "Lobelia inflata" o tabaco indiano, planta que ha sido usada como expectorante, emético, antiasmático, etc. Fue extraída en forma cristalina por Wieland en 1915. Tiene las mismas propiedades farmacológicas que la nicotina, pero es menos potente. Estimula el sistema nervioso central, particularmente el centro respiratorio y el centro emético. Estimula también los quimioceptores del cuerpo carotídeo con lo que reflejamente aumenta la frecuencia y profundidad respiratorias. Es debido a esta propiedad que se le usa para estimular la respiración deprimida de algunos recién nacidos y de personas intoxicadas por neurodepresores. En el adulto se le emplea a dosis variables entre 3 y 10 mg. Sus efectos son de breve duración.

TETRAETILAMONIO

El tetraetilamonio (Etamón) tiene importantes efectos gangliopléjicos que le conceden valor terapéutico. Su acción bloqueadora es más intensa a nivel ganglionar que en la placa mioneural. Además, su efecto depresor no es precedido de estimulación.

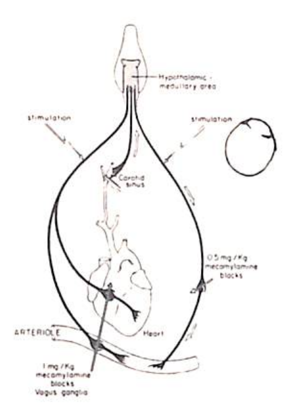


Fig. 14. — ESQUEMA QUE DEMUESTRA LA ACCION BLOQUEANTE GANGLIONAR DE LA MECAMILAMINA (Inversine). 1 mg. por kg. bloquean los impulsos parasimpáticos de la estimulación del vago distal, y 0 5 mg. por kg. bloquean los impulsos simpáticos. (Am. Journ. Med. Scien., 232, 129, 1956. R. V. Ford y col. Cortesía de los autores y editores).

El T.E.A. produce hipotensión arterial, taquicardia, aumento del flujo sanguíneo de las extremidades, aumento de la temperatura cutánea, midriasis incompleta, pérdida parcial de la acomodación, disminución del tono y motilidad gastrointestinal, etc. Es rápidamente excretada. El 50% de la dosis administrada por vía endovenosa aparece en la orina a los 30 minutos, y a las cuatro horas cuando se emplea la vía intramuscular. Es muy escasamente absorbido por vía oral, por lo que no se emplea esta forma de administración.

Aplicaciones terapéuticas y dosis. — El T.E.A. tiene la desventaja de la brevedad de su efecto y de no actuar por vía oral. Se le usa en el tratamiento de algunos desórdenes vasculares periféricos como en la tromboflebitis, enfermedad de Raynaud, tromboangeítis obliterante y en ciertos tipos de hipertensión arterial rebelde. Se le administra por vía endovenosa a la dosis de 200 a 500 mg. en solución al 10%. Intramuscularmente, la dosis no debe ser mayor de 20 mg. por kilo.

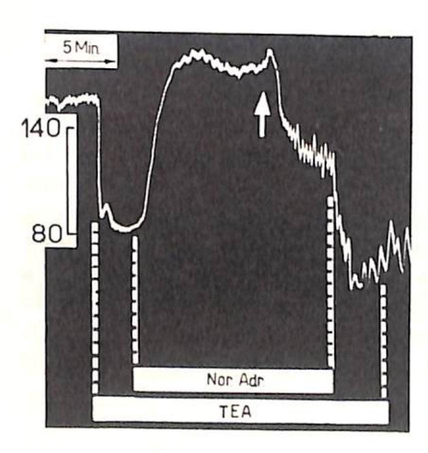


Fig. 15. — EFECTO DEL TETRAETILAMONIO, NORADRENALINA Y PROTOVERATRINA SOBRE LA PRESION ARTERIAL. Gato de 2.300 kg. anestesiado con uretano-cloralosa. El animal se encontró durante todo el experimento bajo la acción de una infusión endovenosa de tetraetilamonio, con lo que descendió la presión arterial por la acción gangliopléjica de esta droga. Poco después se agregó una infusión de noradrenalina con lo que la presión arterial se elevó por encima del nivel inicial por vasoconstricción periférica. La presión se mantuvo en estas condiciones hasta el punto marcado por la flecha en que se inyectó endovenosamente 1.5 mg. de protoveratrina A. con lo que cayó la presión arterial por acción de esta droga sobre diferentes reflejos circulatorios depresores. Obsérvese que al suspenderse la infusión de noradrenalina quedó en libertad el efecto del T.E.A. con lo que la presión arterial descendió aún más. (Helv. Physiol. Acta, 12, C17, 1954. E. Fernández, A. Cerletti y M. Taeschler. Cortesía de los autores).

PENTAMETONIUM Y HEXAMETONIUM

Su farmacología es muy semejante a la del tetraetilamonio. Discutimos en conjunto estas dos drogas teniendo en cuenta la gran similitud de sus acciones, las mismas que en gran parte se deben a su efecto gangliopléjico. A dosis te-

rapéuticas están exentas de efectos colaterales. Su acción depresora no es precedida de estimulación y su efecto inhibidor sobre los ganglios simpáticos es 20 veces mayor que el del T.E.A.

Tienen las mismas aplicaciones terapéuticas que el etamón, su uso más frecuente es en la hipertensión arterial y en las enfermedades vasculares periféricas. La dosis parenteral inicial no debe ser mayor de 1.5 ó 2.5 mg. y después, gradualmente aumentarla de acuerdo con la respuesta del paciente. Es frecuente el desarrollo de tolerancia a estas drogas, no siendo raro alcanzar en algunas semanas dosis de 50 ó más miligramos. La dosis oral varía entre 100 y 500 mg.

CURARE Y PRODUCTOS RELACIONADOS

Incluímos el estudio del curare en este capítulo teniendo en cuenta su acción inhibidora sobre el efecto nicotínico de la acetilcolina.

Se da el nombre de curare a un extracto crudo e impuro que se obtiene de algunas Minespermeáceas, como el "Chondodendrom tomentosum" y otras plantas de la Amazonía. Es utilizado por las tribus que habitan dichas regiones, para envenenar sus flechas, con fines guerreros o de cacería. El curare contiene una serie de alcaloides, siendo el más importante la d-tubocurarina, aislada por King en 1935.

Desde las clásicas experiencias de Claudio Bernard ha quedado establecido su punto de acción. Esta droga bloquea la transmisión del influjo nervioso a nivel de la placa mioneural, actuando en alguna forma sobre el mediador acetilcolina.

Existen varias teorías que tratan de explicar su mecanismo de acción, pero ninguna resulta completamente satisfactoria. Como consecuencia de la interrupción en la trasmisión nerviosa se produce relajación y parálisis de los músculos esqueléticos, fenómeno del cual derivan sus aplicaciones terapéuticas. No afecta la motilidad de la fibra lisa. A dosis elevadas también se comporta como depresor de los ganglios vegetativos.

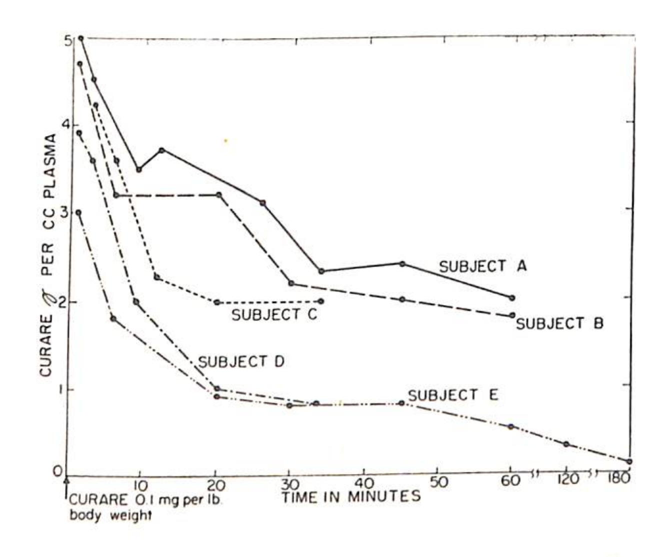


Fig. 16. — Desaparición del curare del plasma sanguíneo después de la inyección endovenosa de 0.1 mg. de d-tubocurarina por libra de peso corporal. (Anesthesiology, 18, 300, 1957. E. N. Cohen y col. Cortesía de autores y editores).

El curare paraliza primero los músculos de los párpados y de la deglución y fonación. Si se incrementa la dosis se paralizan los músculos de la nuca, extremidades, pared abdominal, espalda y, por último, los que comandan los movimientos respiratorios. La recuperación se produce en orden inverso. Cuando se inyecta la droga rápidamente y a dosis altas, es difícil y aún imposible observar el orden descrito, y la relajación muscular se presenta en forma inmediata y generalizada.

En la intoxicación por curare, la muerte se produce por asfixia, como consecuencia de la relajación de los músculos torácicos. El centro respiratorio no es afectado y sigue enviando sus impulsos como en condiciones normales; pero estos impulsos resultan bloqueados en las terminaciones mioneurales correspondientes. Aunque esto es un accidente que puede presentarse con relativa facilidad, es posible evitarlo si se administra la droga a dosis y ritmo que estén de acuerdo con la respuesta buscada.

El sistema nervioso central es estimulado por grandes dosis de curare o por la aplicación de la droga directamente sobre el cerebro. En estos casos se pueden presentar espasmos o convulsiones parecidas a las que produce la picrotoxina; pero a las dosis empleadas en Clínica, las funciones centrales no son afectadas. Así lo demuestra la experiencia de Smith, quien bajo respiración artificial permitió que se le inyectara endovenosamente d-tubocurarina a dosis dos veces y media superior a la necesaria para producir parálisis respiratoria y completa relajación muscular; sin embargo, en ningún momento presentó disturbios en la conciencia, memoria, sensibilidad, etc.

El curare no produce efectos cuando es administrado por vía oral, porque en ningún momento alcanza concentraciones sanguíneas suficientes. Esto se debe a que su absorción por esta vía es extremadamente lenta y, además, es rápidamente metabolizado, en particular por los músculos e hígado, y una pequeña proporción eliminada sin descomposición por la orina. Si en la superficie del tracto gastrointestinal no existen erosiones o ulceraciones se puede ingerir grandes cantidades de curare, sin manifestaciones tóxicas.

Para obtener parálisis muscular es preciso administrar la droga por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa. Existen preparados comerciales de su principal alcaloide la d-tubocurarina, químicamente pura.

La inyección de curare produce algunos efectos semejantes a los de la histamina que no son contrarrestados por los antagonistas del curare sino por drogas antihistamínicas. La anestesia por éter sinergiza la acción relajadora del curare sobre el músculo esquelético.

Como antagonistas del curare se usan drogas colinérgicas del tipo de la acetilcolina, eserina y principalmente neostigmina. En el tratamiento de la parálisis respiratoria es indispensable combatir la hipoxia mediante las técnicas conocidas de respiración artificial. Si la respiración espontánea no se restablece después de 10 ó 15 minutos, debe inyectarse endovenosamente un centímetro cúbico de la solución al 1/2,000 de metilsulfato de neostigmina, pudiendo repetirse esta dosis tres o cuatro veces. Es conveniente el empleo simultáneo de pequeñas cantidades de atropina para contrarrestar la acción colinérgica muscarínica de la neostigmina. Como su empleo inadecuado puede acarrear serios inconvenientes, el curare sólo debe ser manejado por personas experimentadas.

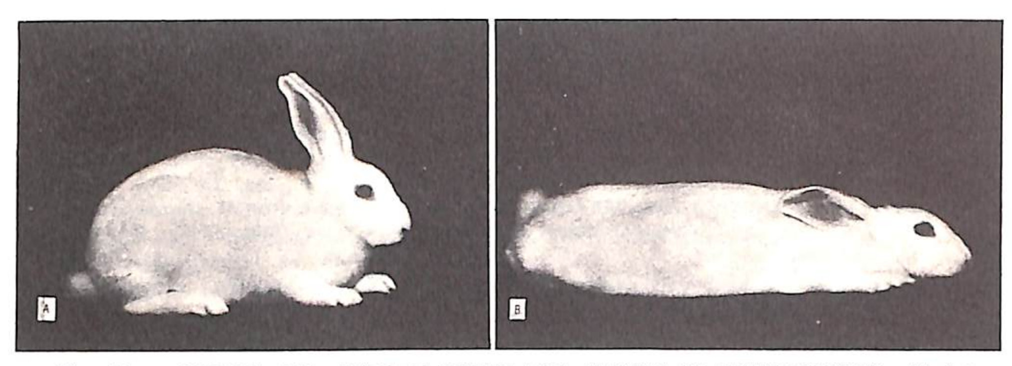


Fig. 17. — ACCION DEL CURARE SOBRE LOS MUSCULOS ESQUELETICOS. Obsérvese que en A, antes de la inyección de d-tubocurarina, el conejo tiene la cabeza erguida y en B, después de la inyección endovenosa de una unidad de esta droga por kilo de peso se han relajado los músculos de la nuca y el animal no puede levantar la cabeza.

Aplicaciones terapéuticas. — Las aplicaciones terapéuticas del curare derivan de su capacidad relajadora de los músculos esqueléticos. Por ejemplo, se le usa en Cirugía como coadyuvante de los anestésicos generales para obtener buena relajación muscular sin necesidad de llegar a los planos profundos de la anestesia. Con tal fin se le administra a dosis que varían según las condiciones generales del paciente y la duración de la intervención quirúrgica : por lo general, se inyectan 40 a 60 unidades en el curso de la operación. También se le usa para contrarrestar la intensidad de las contracciones musculares de las convulsiones cardiazólicas, del electroshock o del tétanos, reduciendo la incidencia de fracturas y luxaciones.

El curare está contraindicado en los pacientes de miastenia gravis, porque agrava la relajación muscular. Ultimamente ha cobrado más adeptos la teoría de que esta enfermedad es producida por una substancia curariforme, pero ha fracasado todo intento de aislar esta substancia.

OTRAS DROGAS DE ACCION CURARIFORME

Otras drogas de acción curariforme que podemos citar son : la quinina, por lo que tiene aplicación en el tratamiento de la "miotonía congénita"; los alcaloides de algunas variedades de eritrina, que difieren de la d-tubocurarina en su menor potencia, menor duración del efecto y en que son activos por vía oral. Su acción es antagonizada por drogas colinérgicas del tipo de la neostigmina. Además, hay que considerar en este grupo al bromuro de decametonium que relaja los músculos esqueléticos por un período más breve y mediante un mecanismo diferente al del curare, pero que está desprovisto de efectos histamínicos y su acción no es antagonizada por la neostigmina y drogas similares.

La succinilcolina, también conocida como diacetilcolina, produce parálisis muscular semejante a la del decametonium. Su acción en lugar de ser antagonizada es intensificada por los anticolinoesterásicos. Se le usa sólo por vía endovenosa. Sus acciones colaterales y su toxicidad son escasas, y está desprovista de efectos histamínicos.

Finalmente, citaremos la Gallamina (Flaxedil), substituto del curare, y al Benzoquinonium (Mytolon) también sintético, de aplicaciones terapéuticas semejantes a las de la d-tubocurarina.

REFERENCIAS

ABBOTT, W.O. Acetyl-B-methylcholin. II. The action on the gastrointestinal tract of normal persons, in abdominal distention, and in certain other conditions. Am. Journ. Med. Scien., 191, 323, 1933.

ACHESON, G.H., LANGOHR, J.L. and J.B. STANBURY. Sensitivity of skeletal muscle to intraarterial acetyl-choline in normal and myasthenic man. Journ. Clin. Investigation, 27, 439, 1948.

BACQ, Z.M. The metabolism of adrenaline. Pharmacol. Rev., 1, 1, 1949.

BLASCHKO, H. Amine oxidase and amine metabolism. Pharmacol. Rev., 4, 415, 1952.

BOVET, D. Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare-like activity. Ann. New York Acad. Scien., 54, 407, 1951.

BROWN, G.L., BURNS, B.D. and W. FELDBERG. The effects of diisopropyl fluorophosphonate on neuromuscular transmission in cats. Journ. Physiol., 107, 346, 1948.

BURGEN, A.S.V. The mechanism of action of anticholinesterase drugs. Brit. Journ. Pharmacol., 4, 219, 1949.

BURGEN, A.S.V., KEELE, C.A. and D. SLOME. Pharmacological actions of tetraethylpyrophosphate and hexaethyltetraphosphate. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 96, 396, 1949.

BURN, J.H. Antidiuretic effect of nicotine and its implications. Brit. Med. Journ., ii, 199, 1951.

CALENDA, D.G., URICCHIO, J.F. and L.M. FRIEDMAN. The management of the shock in myocardial infarction with 1-norepinephrine. Am. Journ. Med. Scien., 226, 399, 1953.

CANNON, W.B. and A. ROSENBLUETH. Studies on conditions of activity in endocrine organs ; sympathin E and sympathin I. Am. Journ. Physiol., 104, 557, 1933.

CANNON, W.B. and H. HAIMOVICI. The sensitization of motoneurones by partial denervation. Am. Journ. Physiol., 126, 731, 1939.

COHEN, E.M., PAULSON, W.J. and B. ELEST. Studies on d-tubocurarine with mesurements of concentration in human blood. Anesthesiology, 18, 301, 1957.

CHEN, K.K. and C.F. SCHMIDT. The action of ephedrine, the active principle of the Chinese drug, ma-huang. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 24, 339, 1924.

CHEN, G., PORTMAN, R. and A. WICKEL. Pharmacology of 1,1-Dimethyl-4-Phenylpiperazinium iodide, a ganglion stimulating agent. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 103, 330, 1951.

DENNY-BROWN, D. Clinical problems in neuromuscular physiology. Am. Journ. Med., 15, 368, 1953.

DU BOIS, K.P. and J.M. COON. Toxicology of organic phosphorus-containing insecticides to mammals. A.M.A. Arch. Indust. Hyg., 6, 9, 1952.

DOUGLAS, W.W. and P.B.C. MATTHEWS Acute tetraethylpyrophosphate poisoning in cats and its modification by atropine or hyoscine. Journ. Physiol., 116, 202, 1952.

FELDBERG, W., HARRIS G.W. and R.C.Y. LIN. Observations on the presence of cholinergic and noncholinergic neurones in the central nervous system. Journ. Physiol., 112, 400, 1951.

FORD, R.O.V., MADISON, J.C. and J.H. MOYER. Pharmacology of Mecamylamine. Am. Journ. Med. Scien., 232, 129, 1956.

FRANKO, B.V., BRAGG, A.D. and D.T. WATTS. A rapid bioassay for the estimation of epinephrine in peripheral blood. Arch. Int. Pharmacod. Therap., 111, 123, 1957.

GOLDEMBERG, M., ARANOW, H., Jr., SMITH, A.A. and M. FABER. Pheochromocytoma and essential hypertensive vascular disease. A.M.A. Arch. Int. Med., 86, 823, 1950.

GOLDEMBERG, M. and H. ARANOW, Jr. Diagnosis of pheochromocytoma by the adrenergic blocking action of benzodioxan. J.A.M.A., 143, 1139, 1950.

GONNARD, P., SCHMITT, H. et G. GLIKMAN. Cocaine et aminoxydase. Journ. Physiologie, 47, 329, 1955.

HEYMANS, C., DELAUNOIS, A.L., MARTINI, L. and P. JANSSEN. The effect of certain autonomic drugs on the chemoreceptors of the carotid body and the carotid sinus. Arch. Int. Pharmacod. Therap., 96, 209, 1953.

HOOBLER, S.W. and A.S. DONTAS. Drug treatment of hypertension. Pharmacol. Rev., 5, 135, 1953.

HUNT, C.C. and S.W. KUFFLER. Pharmacology of the neuromuscular junction. Pharmacol. Rev., 2, 96, 1950.

HYDE, J., BECKETT, S. and E. GELLHORN. Acetyl-choline and convulsive activity. Journ. Neurophysiol., 12, 17, 1949.

KOELLE, G.B. and A. GILMAN. Anticholinesterase drugs. Pharmacol. Rev., 1, 166, 1949.

LOMAN, J., GREENBERG, B. and A. MYERSON. Human autonomic pharmacology ; effect of mecholyl, prostigmine, benzedrine sulfate and atropine on urinary tract : urographic studies. New England Journ. Med., 219, 655, 1938.

LUNDBERG, A. Adrenaline and transmission in the sympathetic ganglion of the cat. Acta physiol. scand., 26, 252, 1952.

MC. INTYRE, A.R. Curare. Its history. nature, and clinical use. University of Chicago Press, Chicago, 1947.

MACHELLA, T.E. and S.H. LORBER. Gastrointestinal motility following vagotomy and the use of urecholine for the control of certain undesirable phenomena. Gastroenterology, 11, 426, 1948.

MILLS, L.C., MOYER, J.H. and J.M. SKELTON. The effect of Norepinephrine and epinephrine on renal hemodynamics. Am. Journ. Med. Scien., 226, 651, 1953.

NICKERSON, M. and G.M. NOMAGUCHI. Responses to sympathomimetic amines after dibenamine blockade. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 107, 284, 1953.

NICKERSON, M.. HENRY, J.W. and G.M. NOMAGUCHI. Blockade of responses to epinephrine and norepinephrine by dibenamine congeners. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 107, 300, 1953.

NORTHUP, D.W. and E.J. VAN LIERE. Effect of the isomers of anphetamine and desoxyephedrine on gastric emptying in man. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 109, 358, 1953.

PATON, W.D. and E.J. ZAIMIS. The methonium compounds. Pharmacol. Rev., 4, 219, 1952.

PERRY, W.L.M. and J. TALESNIK. The role of acetylcholine in synaptic transmission at parasympathetic ganglia. Journ. Physiol., 119, 455, 1953.

RANDALL, L.O. Synthetic curare-like agents and their antagonists. Ann. New York Acad. Scien., 54, 460, 1951.

RIKER, W.F., Jr. Excitatory and anti-curare properties of acetylcholine and related quaternary ammonium compounds at the neuromuscular junction. Pharmacol. Rev., 5, 1, 1953.

ROTHLIN, E. Conferencias de Farmacología pronunciadas en América Latina. El Ateneo. Buenos Aires. 1953.

ROTHLIN, E., KONZELT, H. and A. CERLETTI. The antagonism of ergot alkaloids towards the inhibitory response of the isolated rabbit intestine to epinephrine and norepinephrine. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 112, 185, 1954.

SMITHWICK, R.H., GREE, W.E.R., ROBERTSON, C.W. and R.W. WILKINS. Pheochromocytoma. A discussion of symptoms, signs and procedures of diagnostic value. New England Journ. Med., 242, 252, 1950.

WEST, G.B. Further studies on sympathin. Brit. Journ. Pharmacol., 5, 165, 1950.

ZAPATA ORTIZ, V. y G. PAREDES. Estudio químico y farmacodinámico de la Ephedra Andina. Rev. Farmacol. Med. Exp., 1, 182, 1948.

ZAPATA ORTIZ, G. Efecto potenciador de la d-tubocurarina sobre las acciones neurovegetativas de los estimulantes del sistema nervioso central. Rev. Farmacol. Med. Exp., 2, 138, 1949.

CAPITULO X

HISTAMINA Y DROGAS ANTAGONISTAS

La histamina es una amina derivada de la histidina, de la que químicamente difiere porque carece del grupo carboxilo. Fue aislada del cornezuelo de centeno en 1910 por Barger y Dale. Se encuentra muy distribuída en vegetales y animales, y es un potente agente farmacodinámico que afecta muchas estructuras del organismo.

$$\begin{array}{l} CH{=\!=}N \\ | \qquad\quad \searrow \\ | \qquad\quad\;\; C-CH_2-CH \begin{array}{l} \nearrow COOH \\ \searrow NH_2 \end{array} \\ NH-CH \end{array} \;=\; \begin{array}{l} CH{=\!=}N \\ | \qquad\quad \searrow \\ | \qquad\quad\;\; C-CH_2-CH_2-NH_2 + CO_2 \\ NH-CH \end{array}$$

HISTIDINA — HISTAMINA

Best y sus asociados fueron los primeros en establecer la presencia de histamina en la mayoría si no en todos los tejidos del organismo. Su concentración es particularmente elevada en los pulmones, intestinos y piel, y es muy baja en la sangre y riñones, variando notablemente con la especie animal.

Acciones

Circulación. — La inyección de histamina en el hombre produce vasodilatación capilar y arteriolar, y caída brusca de la presión arterial. Este efecto es pasajero, porque la histamina es inmediatamente destruída y porque entran en juego reflejos compensatorios como taquicardia, vasoconstricción y aumento del volumen de expulsión del corazón, por liberación de adrenalina por las suprarrenales.

Como consecuencia de la marcada dilatación capilar sale parte del plasma a los tejidos. En los herbívoros produce dilatación capilar y a la vez constricción arteriolar, predominando este último efecto, por lo que la respuesta es hipertensión en lugar de hipotensión arterial. En todos los animales produce constricción de las arterias y de las venas.

Bronquios. — La histamina tiene un marcado efecto constrictor sobre la musculatura bronquial. Esta acción es ejercida directamente sobre el músculo, sin intervención del sistema nervioso, y es muy difícilmente contrarrestada por la atropina. En animales como el cuy, la broncoconstricción histamínica puede desencadenar un acceso semejante al asma bronquial.

Utero, vejiga e intestino y otros órganos de fibra lisa. — La fibra muscular uterina, vesical e intestinal es fuertemente estimulada por la histamina.

Secreciones. — Las secreciones externas son estimuladas. Esto es particularmente manifiesto con la secreción de jugo gástrico, saliva y lágrimas. La inyección de histamina produce también liberación de adrenalina en la médula suprarrenal. Su efecto estimulante sobre la secreción gástrica es utilizado en medicina para establecer diferencias entre las falsas y verdaderas aquilias. La inyección repetida en el gato puede dar lugar a la formación de la úlcera péptica. La hipersecreción gástrica inducida por la histamina no es afectada por los antihistamínicos.

Sangre. — La histamina, a dosis elevadas, produce algunas modificaciones sanguíneas como aumento de nitrógeno no proteico, calcio, fosfato, glucosa y células de la sangre. Probablemente la hemoconcentración originada por la salida del plasma a los tejidos, consecuencia de la vasodilatación e hiperpermeabilidad capilar, es en gran parte responsable de los cambios hemáticos.

Acción local. — La inyección subcutánea, o la aplicación de histamina sobre una superficie escarificada de la piel, produce una zona de dilatación de los capilares, con rubefacción, edema y exudado de plasma dentro de la piel, fenómeno este último debido a la vasodilatación capilar descrita. La extensión de esta zona es de 3 cm. más o menos; alcanza su máxima intensidad a los 5 minutos, y puede tardar una hora en desaparecer.

Resumiendo, se puede decir que las principales acciones de la histamina son : 1) efecto constrictor sobre la musculatura lisa; 2) efecto vasodilatador capilar (en los carnívoros también sobre las arteriolas) y constrictor sobre otros segmentos del árbol vascular, y 3) acción estimulante sobre las secreciones.

ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN. — La histamina inyectada por vía subcutánea o intramuscular es rápidamente absorbida y tiene efectos inmedia tos. Por vía oral, la absorción es muy pobre, porque es fácilmente destruída por los jugos gastrointestinales. La mucosa bucal absorbe más o menos bien la histamina. La administración sublingual de esta droga puede ser letal para los cobayos. La histamina es inactivada en el organismo : a) por acción de la histaminasa y de enzimas del hígado y otros órganos, b) por acetilación y c) por fijación intracelular.

RELACIÓN ENTRE HISTAMINA Y PROCESOS ALERGICOS. — En el momento actual se acepta que los síntomas de la alergia son debidos en gran parte a liberación de histamina. El mecanismo de la reacción alérgica puede ser atribuído a la *interacción antígeno-anticuerpo*, con liberación de histamina. Son principalmente las proteínas las que desempeñan el papel de antígenos o alergenos; pero, igualmente pueden actuar como verdaderos antígenos substancias no nitrogenadas, lipoides y otros cuerpos coloidales de moléculas grandes, así como también ciertos hidratos de carbono aislados de bacterias. Además, cualquier substancia, aun inorgánica, puede convertirse en antígeno, si consigue fijarse a las proteínas. Los alergenos son *exógenos* cuando penetran al organismo desde el exterior, o *endógenos* si son elaborados por el mismo organismo o por los gérmenes que se encuentran en él. Por último, los factores físicos, como el frío, el calor, la luz, etc., pueden desencadenar igualmente reacciones alérgicas.

Los antígenos dan lugar a que el organismo forme substancias específicas o anticuerpos. Una vez formados, un nuevo contacto del organismo con los antígenos correspondientes da lugar a la liberación de histamina y, probablemente, otras substancias, con la consiguiente aparición de la reacción alérgica.

En favor de la hipótesis de que la histamina juega papel importante en los síntomas alérgicos está el hecho de que las personas alérgicas tienen altos niveles de histamina en sangre, y que al ponerse en contacto con los alergenos a que están sensibilizados, dichos niveles se elevan aún más. Sin embargo, la teoría de la histamina es inadecuada para explicar todas las manifestaciones de la alergia y, en consecuencia, se cree que además hay otros mecanismos que entran en juego.

Aplicaciones terapéuticas de la histamina. — La histamina tiene gran interés farmacológico por la variedad de reacciones que produce y porque su acción compromete a muchos órganos de la economía. Sin embargo, sus aplicaciones terapéuticas son muy escasas: 1) Debido a sus propiedades estimulantes sobre la secreción gástrica se le emplea con fines diagnósticos para diferenciar las falsas aquilias de las aquilias verdaderas. Con este objeto se inyecta subcutáneamente de 0.5 a 1 mg. de histamina, presentándose el máximo efecto secretor entre los 30 y 60 minutos. La inyección endovenosa en muchos casos produce síntomas desagradables como sensación de mareo, rubicundez de la cara, cefalea, hipotensión arterial y dolor anginoso en la región precordial. 2) También se le usa para determinar la velocidad circulatoria. Con este fin se inyecta en la vena cubital 0.1 mg. de histamina y se mide el tiempo que demora en llegar a los vasos de la cara, lo cual se aprecia por la rubicundez que produce. 3) Por último, teniendo en cuenta el papel que juega en los procesos alérgicos, se le usa en los llamados tratamientos de desensibilización, que consisten en la inyección repetida de histamina a la persona alérgica, empezando con dosis infinitesimales, hasta alcanzar, después de un largo período, dosis relativamente altas. Este tipo de tratamiento no ha dado los resultados

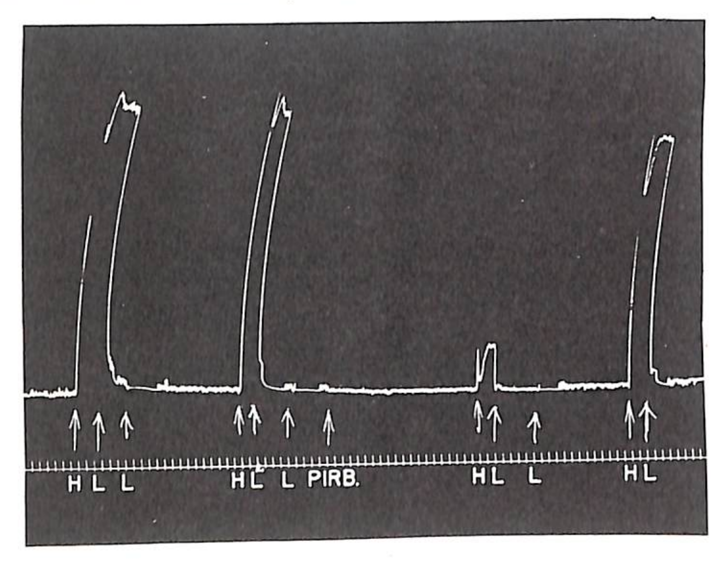


Fig. Nº 18. — ACCION DE LA HISTAMINA Y DE LA TRIPENELAMINA (PIREBENZAMINA) SOBRE EL INTESTINO AISLADO DE CUY. La concentración de histamina en el líquido nutricio fué de 1/10,000,000 y la de Pirebenzamina, de 1/500,000,000. La temperatura del baño se mantuvo entre 36º y 37º C. Las flechas indican los momentos en que se aplicó la histamina (H), la Pirebenzamina (PIRB), o se lavó el segmento intestinal (L). Obsérvese la notable contracción que produce la histamina, el retorno al tono normal después del lavado, la casi ausencia de respuesta después de la Pirebenzamina y la recuperación de la misma después de un nuevo lavado. (Cortesía de los Drs. E. Fernández y E. Rothlin).

que eran de esperar, por lo que ahora la desensibilización se hace con preparados de los alergenos a que está sensibilizado el paciente.

ANTAGONISTAS DE LA HISTAMINA

Existe una larga serie de fármacos que en una u otra forma se oponen a la acción de la histamina. Los principales son los siguientes :

HISTAMINASA

El organismo elabora normalmente una substancia que destruye la histamina y que está presente en abundancia en el hígado, riñón y pared intestinal. Esta enzima, llamada histaminasa, ha sido aislada y preparada para su aplicación clínica. Lamentablemente, los resultados terapéuticos obtenidos son desalentadores, por lo que su uso ha sido completamente abandonado.

DROGAS SIMPATICOMIMETICAS

Muchas de las drogas llamadas simpaticomiméticas contrarrestan los efectos de la histamina, por lo que se les emplea en el tratamiento sintomático de las crisis de alergia. La adrenalina y la efedrina, por ejemplo, son usadas con frecuencia en el tratamiento del asma bronquial, urticaria, edema angioneurótico, etc.

ANTIHISTAMINICOS DE SINTESIS

En 1937, Bovet y Straub descubrieron que ciertos ésteres fenólicos tienen propiedades antihistamínicas. En primer lugar estudiaron el llamado *F. 929* encontrando que tiene capacidad protectora frente al shock histamínico en el cuy, pero en realidad es poco potente y bastante tóxico. En 1939, Straub estudió otro compuesto de esta serie, el *F. 1571*, que es más potente y menos tóxico, aunque tampoco llena los requisitos de seguridad para su empleo terapéutico; pero, al substituir en su fórmula el radical C_2H_5 por otro anillo bencénico se obtuvo el *Antergán* que es poco tóxico y capaz de contrarrestar el efecto de 75 dosis letales de histamina en el cuy. El antergán es el primer antihistamínico de síntesis de aceptación clínica, a partir de cuya fórmula se ha derivado la mayoría de los compuestos de esta serie.

Todos los antihistamínicos derivan de un núcleo común : $R\text{-}X\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N$, en el que X puede ser un átomo de nitrógeno, oxígeno o carbono. Haciendo modificaciones en las cadenas laterales de esta fórmula es que se ha obtenido la larga serie de compuestos de que ahora se dispone. No se conoce bien el metabolismo de estas drogas. Administradas oralmente, sus efectos aparecen a los 15 ó 45 minutos y duran entre 3 y 6 horas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Estas drogas no actúan impidiendo la liberación de histamina en la reacción antígeno-anticuerpo. Tampoco actúan destruyendo la histamina liberada en esta reacción. Se estima que lo que ocurre es una especie de competencia entre histamina y antihistamínico por la posesión del órgano efector, de tal manera que ocupan en la célula el lugar que correspondería a la histamina, con lo que esta droga no penetra al órgano efector y deja de ejercer sus acciones. Este mecanismo se explica por el clásico símil de la llave y la cerradura.

Los antihistamínicos no actúan curativamente, pero en muchos casos producen alivio sintomático de procesos alérgicos como urticaria, edema angio-

neurótico, rinitis vasomotora, fiebre del heno, etc. Lamentablemente no previenen ni alivian los ataques del asma bronquial. Además de su propiedad antihistamínica, tienen ligera acción *antifibrilante* y *anestésica local*, y producen *depresión del sistema nervioso central* parecida a la de los hipnóticos. Sin embargo, a la vez tienen efecto estimulante, que a dosis terapéuticas por lo general es enmascarado por la depresión, pero que a dosis tóxicas se hace presente pudiéndose observar en animales, intranquilidad, excitación e inclusive convulsiones.

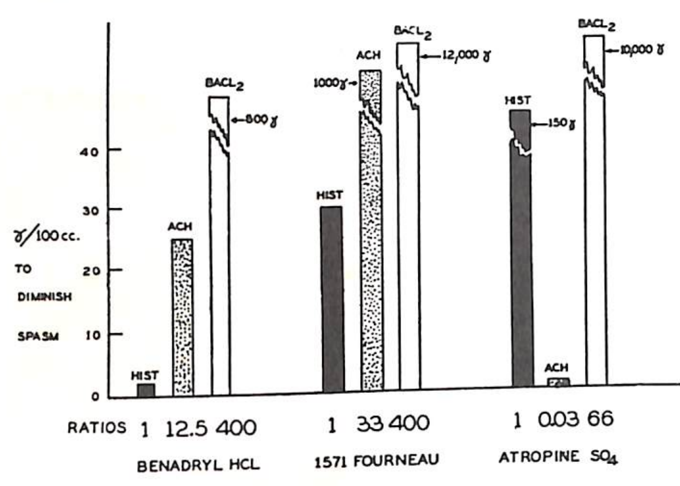


Fig. Nº 19. — Comparación del efecto relajador del Benadryl, F-1571 y de la Atropina sobre las contracciones producidas por la histamina, acetilcolina y cloruro de bario en el intestino aislado de cobayo. (Ann. New York Acad. Scien., 50, 1142, 1950. E.R. Loew y col. Cortesía de autores y editores).

Lamentablemente, pese a que el efecto antihistamínico de casi todos estos productos es bueno y demostrable experimentalmente, *su acción no es eficaz en todos los tipos de alergia*, ni inhiben todas las acciones farmacológicas de la histamina. Así, el asma bronquial es uno de los procesos alérgicos más rebeldes a los antihistamínicos, lo cual confirma la idea de que la histamina no es el único factor que interviene en el mecanismo de la alergia. Además, está probado que estas drogas actúan más enérgicamente sobre la histamina que llega a la célula efectora por vía circulatoria que sobre la que es producida endocelularmente por la reacción antígeno-anticuerpo.

El marcado efecto anestésico local de los antihistamínicos ha venido a apoyar la teoría de Rosenthal y Minar, quienes conceden a la histamina gran importancia como mediador químico en la transmisión nerviosa de la sensación de dolor. Aun no se sabe si los efectos antihistamínico y anestésico local de estas drogas son propiedades independientes o son expresiones de una misma acción fundamental.

Aplicaciones terapéuticas. — Los antihistamínicos ejercen efecto sintomático en una gran variedad de procesos alérgicos tales como urticaria, edema angioneurótico, algunas dermatitis, fiebre del heno, rinitis vasomotora, reacciones provocadas por drogas, etc.

Algunos antihistamínicos de síntesis son muy usados para prevenir y tratar el mareo durante los viajes en avión o por mar. Además, están provistos de propiedades antieméticas, por lo que se les emplea en el tratamiento de los vómitos del embarazo y los producidos por substancias tóxicas como mostazas nitrogenadas o por la exposición a los rayos X.

Los antihistamínicos se usan con frecuencia en las transfusiones sanguíneas, ya sea administrados directamente al paciente o agregados a la sangre

que se le inyecta, con el objeto de prevenir y aun tratar síntomas como escalofrío, fiebre, cefalea, etc. que pueden sobrevenir como reacción post-transfusional, aún en los casos en que se emplea sangre compatible.

Existe una serie de productos farmacéuticos a base de antihistamínicos de síntesis, cuyo expendio es libre y que se les anuncia como eficaces en el tratamiento del resfriado común. Estudios bien conducidos han demostrado que carecen de efecto curativo y que cuando más, aplicados precozmente, sólo alivian algunos síntomas como la rinorrea, estornudos, etc., muy frecuentes al inicio del proceso. Debido a su uso popular incontrolado se han registrado muchas intoxicaciones y aún muertes sobre todo entre los niños.

TOXICIDAD. — La mayoría de las drogas de este género deprimen el sistema nervioso central y producen sueño. Algunos pacientes las usan como hipnóticos en lugar de los barbitúricos. Experimentalmente se puede probar que dosis altas producen hiperexcitabilidad, tremor, convulsiones y muerte por depresión cardiovascular y respiratoria.

Su uso inmoderado también puede producir severos síntomas tóxicos como mareo, confusión mental, irritabilidad, cefalalgia, vértigo, disturbios gastrointestinales y dermatitis. Se han registrado casos de agranulocitosis.

DOSIS. — Aunque la actividad antihistamínica de todas las drogas de esta serie no es la misma, se les administra en dosis similares que para la mayoría de productos, varía entre 25 y 50 mg. por vía oral, 3 ó 4 veces al día. El clorotrimetón parece ser destruído más lentamente que los otros antihistamínicos, por lo que se le administra a la dosis de 5 mg.

REFERENCIAS

BOVET, D. Introduction to antihistamine agents an antergan derivatives. Ann. New York Acad. Scien., 50, 1089, 1950.

BURN, J.H. Pharmacological action of antihistamine compounds. Brit. Med. Journ., 2, 691, 1950.

CODE, C.F. Mechanism of anaphylactic and allergic reactions : evaluation of role of histamine in their production. Ann. Allergy, 2, 457, 1944.

CURRY, J.J. The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. Journ. Clin. Investig., 25, 785, 1946.

CHINN, H.I., and F.W. OBERST. Efectivenes of various drugs in prevention of airsickness. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., /3, 218, 1950.

FELLER, A.E., BADGER, G.F., HODGES, R.G., JORDAN, W.S., RAMMELKAMP, C.H. and J.H. DINGLE. The failure of antihistaminic drugs to prevent or cure the common cold and undifferentiated respiratory diseases. New England Med. Journ., 242, 737, 1950.

FOURNEAU, E., et D. BOVET. Recherches sur l'action sympathicolytique d'un nouveau dérivé du dixoane. Arch. Int. Pharmacod. Thérap., 46, 178, 1933.

GAY, L.N.. and P.E. CARLINER. The prevention and treatment of motion sickness. I. Seasickness. Bull. John Hopkins Hosp., 84, 470, 1949.

GAY, L.N. Prophylactic and therapeutic control of vestibular disturbances with dimenhydrinate. J.A.M.A., 145, 712, 1951.

HANSON, M.A., GROSSMAN, M.I. and A.C. IVY. Production of gastroduodenal ulcers in the dog by continuos subcutaneous or intravenous administration of histamine. Surgery, 24, 944, 1948.

LOEW, E.R. Pharmacology of the antihistamine compounds. Physiol. Rev., 27, 542, 1947.

LOEW, E.R. The pharmacology of Benadryl and the specificity of antihistamine drugs. An. New York Acad. Scien., 50, 1149, 1950.

MAYER, R.L. Histamine and antihistaminic substances. Transactions New York Acad. Scien., 9, 207, 1947.

ROSENTHAL, S.R. and R.R. SONNENSCHEIN. Histamine as the possible chemical mediator for cutaneous pain. Am. Journ. Physiol., 155, 186, 1948.

SEIDNER, H.M. Nausea and vomiting of pregnancy. Preliminary trial of Bonamine in sixteen patients. Illinois Med. Journ., 109, 20, 1956.

SHERMAN, W.B. The uses and abuses of antihistamine drugs. Bull. New York Acad. Med., 27, 309, 1951

WYNGAARDEN, J.B. and M.H. SEEVERS. The toxic effects of antihistamine drugs. J.A. M.A., 145, 277, 1951.

CAPITULO XI

FARMACOLOGIA DEL APARATO CARDIOVASCULAR

En este capítulo estudiaremos una serie de drogas, cuya acción farmacológica más importante es ejercida sobre el aparato cardiovascular. En su mayoría derivan de la digital, estrofantus y escila, y, como actúan sobre el miocardio, son de inestimable valor en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Muchas drogas que ya conocemos y otras que conoceremos después, también actúan sobre el aparato cardiovascular, pero lo hacen en forma secundaria, ya que sus acciones más características las ejercen sobre otros órganos y sistemas.

Es un hecho conocido que los nativos de algunos países usan como veneno para sus flechas extractos impuros que contienen glucósidos cardíacos. Fue Sir Thomas Fraser, en 1890, quien precisamente descubrió el estrofantus al estudiar algunos venenos de flechas usadas por nativos africanos.

Parece que el efecto diurético de la digital fue conocido empíricamente desde la Edad Media. Sin embargo, su investigación farmacológica se inicia en 1785, cuando Withering, médico y botánico de Birmingham, Inglaterra, publicó un estudio sobre las propiedades medicinales de esta planta. Es de suponer que Withering había oído ponderar las virtudes de un cocimiento de yerbas que preparaba una curandera de Shropshire para el tratamiento de la "hidropesía", por lo que después de largos y pacientes estudios encontró que el efecto benéfico de tal cocimiento se debía a la digital, y describió algunas de sus propiedades tóxicas dejando entrever sus acciones sobre el corazón y diuresis. Lamentablemente la falta de conocimiento sobre su mecanismo de acción, indicaciones terapéuticas, posología, etc. permitió su uso indiscriminado, con resultados poco satisfactorios y aún funestos, por lo que la droga cayó en descrédito hasta principios de este siglo. Se debe a Mackensie y otros investigadores el estudio experimental de esta planta confirmando muchos de los conceptos de Withering, lo cual rehabilitó la importancia de la digital, reiniciándose su empleo terapéutico.

En adelante, con el término "digitálicos" designaremos no solamente a los principios de la digital sino a todo el grupo de glucósidos cardíacos.

Origen y composición de los principios digitalicos. — La digital oficial es el polvo de las hojas secas de la "Digitalis purpúrea", planta que recibe este nombre porque sus flores son de color púrpura y tienen la forma de un dedal o dedo de guante. La otra forma de digital es la "Digitalis lanata".

Las *estrofantinas* se obtienen de las semillas de los "Strofantus kombé" o "Strofantus hispidus", que son miembros de la familia de las Apocináceas. La estrofantina más usada es la Ouabaína que deriva de las semillas del "Stronfantus gratus" y de la corteza de la "Acocanthera ouabaio".

La *escilla* es el bulbo de la "cebolla de mar", derivada de la "Urginea marítima". La "Convalaria majalis" o lirio de los valles, también pertenece a esta familia, su glucósido principal es la *convalatoxina*.

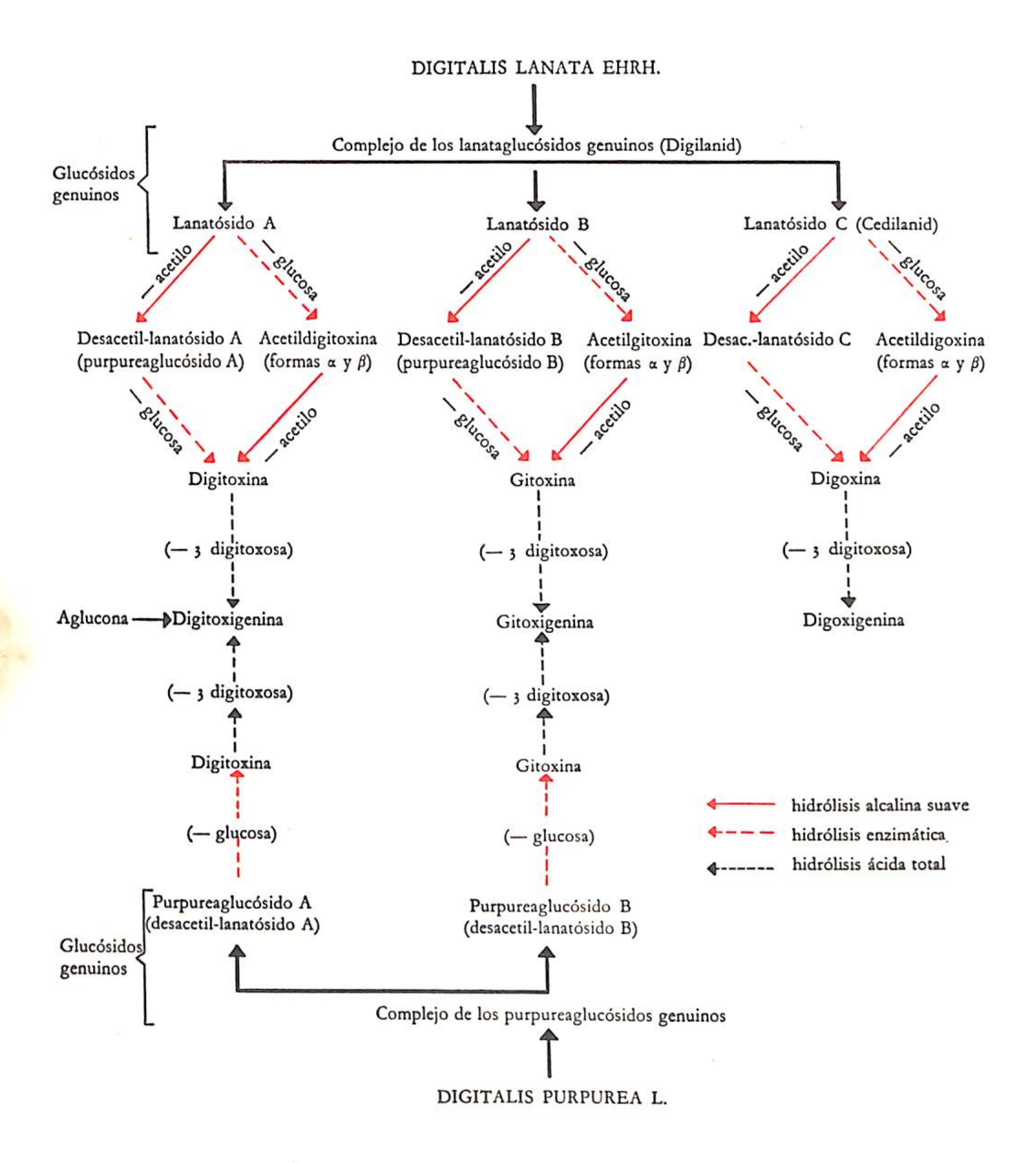


Fig. Nº 20. — Relaciones químicas entre los glucósidos de las Digitalis lanata y purpurea, según Stoll. (Cortesía del autor).

El efecto cardiotónico de las plantas que acabamos de mencionar se debe a la presencia de glucósidos que son sus principios activos y que generalmente están asociados a saponinas. Los glucósidos, en realidad, están formados por la combinación de una aglicona o genina que es la parte activa y de una a cuatro moléculas de monosacáridos, las cuales aumentan su solubilidad en el agua, facilitando la permeabilidad celular y haciendo de este modo que incrementen la potencia y duración de sus efectos.

El núcleo básico de los glucósidos es el ciclopentano-perhidro-fenantreno, a cuyo carbono 17 va unido un anillo lactónico no saturado. El azúcar generalmente va unido al anillo esteroidal a través de un O en la posición 3. La estructura química de los glucósidos guarda estrecha relación química con la vitamina D, ácidos biliares, hormonas sexuales, córticoadrenales, etc.

Según Stoll, de la Digitalis purpúrea se pueden separar dos fracciones que se designan con los nombres de *purpúrea glucósido A y purpúrea glucósido B.* De la Digitalis lanata se obtienen tres fracciones llamadas : *Lanatósido A o digilanido A; Lanatósido B o digilanido B;* y *lanatósido C, digilanido C o Cedilanid.* Por hidrólisis alcalina ligera, los lanatósidos pierden una molécula de ácido acético y dan lugar a los deacetil-lanatósidos A, B y C, respectivamente. El deacetil-lanatósido A es igual al purpúrea glucósido A; y el deacetil-lanatósido B, al purpúrea glucósido B. De otro lado, por hidrólisis enzimática los lanatósidos A, B y C pierden una molécula de glucosa y originan la acetildigitoxina, la acetilgitoxina y la acetildigoxina, respectivamente. Por último, si estos derivados (acetildigitoxina, acetilgitoxina y acetildigoxina) son sometidos a *hidrólisis alcalina ligera,* pierden la molécula de ácido acético, dando lugar a los glucósidos puros: digitoxina, gitoxina y digoxina, respectivamente. Del mismo modo, por *hidrólisis enzimática,* los deacetil-lanatósidos A, B y C pierden la molécula de glucosa, dando lugar a los mismos glucósidos puros que acabamos de nombrar.

Los glucósidos precursores de la "Digitalis purpúrea" no contienen grupos acetilo, de tal modo que el purpúrea glucósido A, por simple hidrólisis enzimática o alcalina débil, pierde una molécula de glucosa y se transforma directamente en digitoxina, y el purpúrea glucósido B, en gitoxina.

Es posible, pues, obtener la digitoxina y la gitoxina a partir de las hojas tanto de la Digitalis purpúrea como de la lanata, pero, cada una de estas especies contiene un glucósido que le es propio: el de la Digitalis purpúrea es la gitalina, y el de la Digitalis lanata, la digoxina.

Si la desintegración de los glucósidos puros se lleva aún más lejos, pierden tres moléculas de azúcar (digitoxosa) y se transforman en agluconas o geninas. De este modo, la digitoxina se transforma en digitoxigenina, la gitoxina en gitoxigenina, la gitalina en gitaligenina, y la digoxina en digoxigenina.

La diferencia química entre las agluconas o geninas radica en el número, distribución y función de los oxhidrilos presentes en la molécula. El OH en posición 2 es altamente reactivo y mediante su reacción con azúcares, ácidos orgánicos, xantinas, etc. se ha preparado una serie de derivados semisintéticos.

La intensidad y duración del efecto cardiotónico de las geninas es inferior al de sus respectivos glucósidos, pero producen igual o mayor número de reacciones tóxicas como vómitos y convulsiones. El azúcar, pues, no es indispensable para la actividad del glucósido. Este azúcar generalmente es glucosa, pero puede ser rhamnosa, xilosa, lixosa o arabinosa.

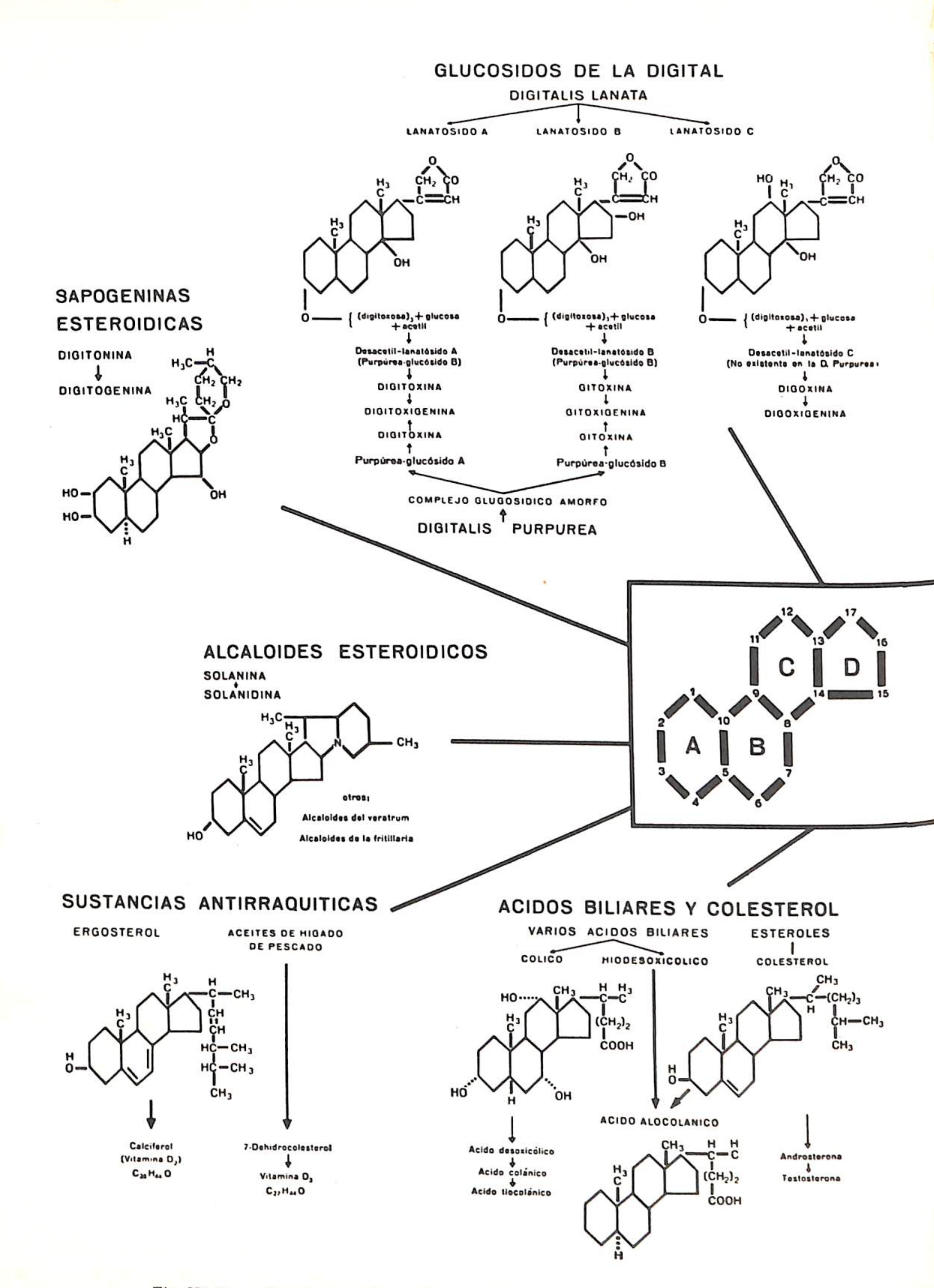
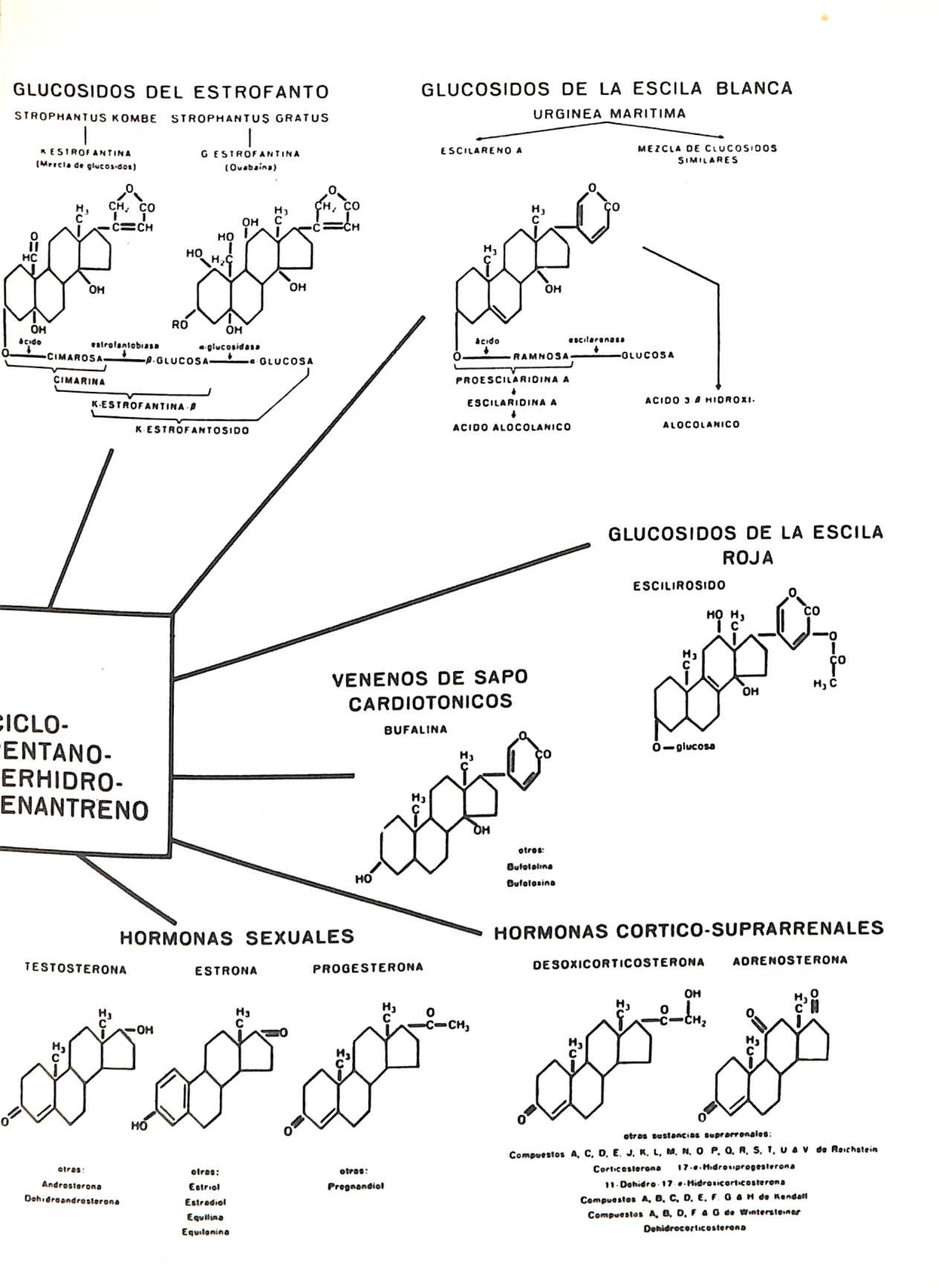


Fig. Nº 21. — Parentesco químico entre los esteroides más importantes (Conferencias de Farmacolog



...nunciadas en América Latina. El Ateneo. Buenos Aires, 1953. E. Rothlin. Cortesía del autor).

El anillo lactónico es esencial para la actividad del glucósido. Su separación o apertura o la reducción de su doble enlace, inactivan la droga.

ACCIONES DE LOS DIGITALICOS

Las acciones sobre el aparato cardiovascular son las más importantes. Sin embargo, su estudio resulta complicado por la larga serie de factores que controlan la circulación y por el hecho de que la digital produce efectos diferentes según se trate de un corazón sano o enfermo.

Energía contráctil del miocardio. — Los digitálicos aumentan la energía contráctil del miocardio, actuando directamente sobre el músculo cardíaco. Este aumento se realiza sin incrementar el consumo de oxígeno, expresión del desgaste energético, lo que es una ventaja para el corazón insuficiente. El efecto inotropo positivo de la digital ha sido ampliamente demostrado en animales intactos, en segmentos aislados de músculo cardíaco de mamífero, en la llamada preparación corazón-pulmón, e indirectamente en el hombre. Al aumentar la energía de contracción del corazón insuficiente, se produce mayor vaciamiento de los ventrículos, la duración de cada contracción sistólica se acorta y el período diastólico se prolonga como consecuencia de la bradicardia que produce la droga, lo que permite al músculo cardíaco un período mayor de descanso, y a los ventrículos mayor tiempo para llenarse durante la diástole. De este modo mejora también el retorno venoso, y la presión venosa elevada desciende a límites normales. Resumiendo : bajo la acción de los digitálicos, el corazón insuficiente puede realizar un trabajo mayor, cualitativa y cuantitativamente, con menor consumo de oxígeno.

Sobre la conducción. — Dosis terapéuticas de digital deprimen la conducción aurículo-ventricular, lo que se traduce por prolongación del espacio P-R del electrocardiograma. Este retardo en la conducción es en parte de origen vagal, pero fundamentalmente por acción directa de la droga sobre el haz de Hiss, ya que el fenómeno persiste después del bloqueo del vago con

Eficiencia disminuída del corazón	aumenta
Volumen minuto disminuído	aumenta
Tamaño cardíaco aumentado	disminuye
Volumen de sangre residual aumentado	disminuye
Presión aumentada en la aurícula derecha	disminuye
Presión venosa aumentada	disminuye
Resistencia periférica aumentada	disminuye
Presión diastólica aumentada	disminuye
Volumen de sangre aumentado	disminuye
Tiempo de circulación aumentado	disminuye
Consumo de O_2 disminuído	aumenta
Función renal disminuída	aumenta
Retención de sales y agua	diuresis
Capacidad vital disminuída	aumenta

Tabla Nº 2. — Efecto de los glucósidos cardiacos sobre los factores hemodiámicos y energéticos de la insuficiencia cardiaca. (Conferencias de Farmacología pronunciadas en América Latina. El Ateneo, Buenos Aires, 1953. E. Rothlin. Cortesía del autor).

atropina. Por los mecanismos señalados, la digital puede llegar a bloquear el pasaje de los impulsos de la aurícula al ventrículo, especialmente cuando son numerosos y débiles como ocurre en la fibrilación auricular.

Sobre el período refractario. — Los digitálicos prolongan el período refractario del nodo aurículo-ventricular y del fascículo de Hiss, lo cual contribuye al efecto protector de estas drogas en la fibrilación auricular.

Frecuencia cardíaca. — Los digitálicos disminuyen la frecuencia cardíaca. Este efecto es debido inicialmente a estímulo vagal, y, ulteriormente, a acción directa de la droga sobre el período refractario del nodo aurículo-ventricular.

El efecto vagal puede ser demostrado mediante la atropinización o la sección quirúrgica bilateral del neumogástrico, con lo que el efecto no aparece o es muy poco manifiesto. A medida que avanza la digitalización se va haciendo presente el segundo mecanismo bradicardizante, es decir el que se opera sobre el miocardio, que no es interferido por la atropina ni por la vagotomía.

En el corazón normal, con ritmo sinusal normal, dosis terapéuticas de digital producen muy pequeñas e inconstantes modificaciones de la frecuencia cardíaca. En enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva y con ritmo sinusal normal, la digital mejora los síntomas sin disminuir la frecuencia, y si se presenta bradicardia, su aparición ocurre cuando ya la mejoría sintomática está en marcha. En consecuencia, la digital produce notable mejoría de los síntomas de la insuficiencia cardíaca sin la previa reducción de la frecuencia de los latidos. El efecto bradicardizante se presenta en forma más ostensible en la fibrilación auricular, siendo el efecto vagal la base de la aplicación de la digital en la taquicardia auricular paroxística.

Es sabido que la taquicardia en la insuficiencia cardíaca es estimada como un mecanismo compensatorio del déficit funcional del corazón. La disminución de la taquicardia que produce la digital en la insuficiencia cardíaca, es expresión de la función miocárdica mejorada.

Acción sobre el tono y tamaño del corazón. — Los digitálicos disminuyen el tamaño del corazón en diástole, tanto en personas sanas como con insuficiencia cardíaca. Este fenómeno se debe a aumento del tono diastólico por acción directa de la droga sobre la fibra miocárdica, pero en el corazón con insuficiencia congestiva también influyen en grado importante el mayor vaciamiento de sus cavidades y el descenso de la presión venosa.

Sobre la excitabilidad del miocardio. — A dosis terapéuticas, los digitálicos disminuyen la excitabilidad del corazón insuficiente. Este efecto es ejercido probablemente en forma indirecta al mejorar las condiciones funcionales y disminuir la distensión pasiva del miocardio. La digital reduce o hace desaparecer la extrasistolia que acompaña a algunos casos de insuficiencia cardíaca.

Dosis tóxicas, por el contrario, aumentan la irritabilidad del corazón; fenómeno que puede ejercerse ya sea a través del nodo sinusal o al estimular la droga otras zonas del miocardio dando origen a la aparición de centros heterotópicos de excitación.

Volumen de expulsión. — Los digitálicos disminuyen en un 20 ó 30% el volumen de expulsión del corazón sano, lo cual se debe principalmente a la reducción del tamaño de este órgano por debajo de lo normal, disminuyendo la capacidad de sus ventrículos con el consiguiente descenso del volumen de expulsión.

En cambio, en el corazón insuficiente con cavidades dilatadas, la digital aumenta el volumen de expulsión, porque aunque disminuye el tamaño de este órgano, reduciendo la capacidad de sus cavidades a límites normales, éstas funcionan más eficientemente lanzando en cada sístole mayor cantidad de sangre. El aumento del volumen de expulsión permite que la sangre del circuito pulmonar y del remanso venoso sea fácilmente transferida al sistema arterial general con el consiguiente alivio de los signos y síntomas congestivos.

Presión venosa. — Los digitálicos disminuyen la presión venosa en la insuficiencia cardíaca congestiva. En personas normales, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda, la presión venosa es normal, y la digital no influye sobre ella.

El descenso de la presión venosa es una consecuencia del aumento del volumen de expulsión, de la disminución del volumen de sangre circulante y, en general, de la mejoría que ocurre en las funciones circulatorias.

Presión arterial. — A dosis terapéuticas, los digitálicos no influyen o influyen muy ligeramente sobre la presión arterial normal, pero en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva generalmente disminuye la presión diastólica. La presión sistólica puede también disminuir si se encuentra elevada o elevarse a cifras normales cuando está disminuída.

Se ha observado que dosis tóxicas pueden elevar la presión arterial de los animales, debido principalmente a su acción directa sobre el músculo liso de los vasos esplácnicos y periféricos y, en parte, a acción estimulante sobre los centros vasomotores bulbares.

Circulación coronaria. — En la insuficiencia cardíaca, la circulación coronaria y el abastecimiento de sangre al miocardio mejoran por acción de la digital, como resultado de la compensación cardíaca. La digital no tiene acción sobre los vasos coronarios. Se han hecho experiencias comparativas en enfermos de angina de pecho, pero sin insuficiencia cardíaca, a quienes se les alministró digital; la frecuencia del dolor fue la misma en los controles con placebos y en los tratados, lo que prueba que los digitálicos no dilatan las arterias coronarias.

Modificaciones electrocardiográficas. — La digital a dosis terapéuticas produce modificaciones precoces del electrocardiograma; así, el segmento RS-T se acorta y la onda T se deprime y aun se invierte en una o más derivaciones, efecto que puede semejarse al que se presenta en la obstrucción coronaria y que persiste por dos o tres semanas después de la suspensión de la droga, lo que debe tenerse presente al examinar electrocardiogramas de personas que han estado recibiendo digital. Los cambios en el intervalo RS-T y en la onda T se deben a acción directa de la digital sobre el corazón y no son afectados por la atropina. Con el acortamiento del sístole, el intervalo Q-R disminuye. Grandes dosis de digital alteran la forma y tamaño de la onda P y alargan el espacio P-R por disminución de la conducción aurículo-ventricular. Otros cambios electrocardiográficos de menor importancia que pueden ocurrir con dosis terapéuticas son modificaciones de la onda P y en el tamaño del segmento Q-T. Dosis tóxicas producen bloqueo aurículo-ventricular y aumento de la excitabilidad del miocardio con sus manifestaciones electrocardiográficas correspondientes.

Acción sobre la diuresis. — La acción de la digital sobre la diuresis fue reconocida en primer lugar y se la usó en tal sentido empíricamente. Sin em-

bargo, la digital no es un diurético en el sentido estricto; la poliuria que produce en los enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva es el resultado de su acción benéfica sobre las funciones cardiocirculatorias, mejorando el aporte de líquido al riñón. La prueba de ello es que en las personas normales, en los pacientes con insuficiencia cardíaca pero no edematosos, o en los edemas de causa extracardíaca, no produce ningún efecto diurético. Es a medida que mejoran las condiciones funcionales del miocardio y se reduce la congestión venosa, que los flúidos del edema reingresan a la sangre provocando hidremia transitoria y mayor filtración glomerular.

El peso corporal desciende como consecuencia de la pérdida de líquidos por la orina, al fundirse los edemas. La densidad de la orina y su concentración de electrolitos aumenta (especialmente el Na) y la albuminuria disminuye.

INTOXICACIÓN POR DIGITAL. — El empleo de dosis altas, o de dosis pequeñas pero continuadas de digital, trae consigo fenómenos tóxicos que es preciso tener presente ya que la zona manejable de esta droga es muy estrecha. En realidad, sus efectos tóxicos son en gran parte extensión de su efecto terapéutico e indican la necesidad de suspender el tratamiento.

Algunos efectos tóxicos son consecuencia de la acción directa de la droga sobre el corazón, otros son determinados por mecanismos reflejos con punto de partida cardíaco, y otros representan efectos directos sobre el sistema nervioso u otros órganos o aparatos. La sintomatología de la intoxicación digitálica puede agruparse en tres grandes síndromes :

a) *Síndrome gastrointestinal.* — Los síntomas más frecuentes y precoces en la intoxicación digitálica son : anorexia, náuseas y vómitos. Sin embargo, en algunos enfermos se pueden alcanzar dosis superiores a las terapéuticas sin que aparezcan disturbios gastroentéricos, por lo que no se debe esperar la presencia de esta sintomatología como indicadora de sobredosificación. Generalmente, lo primero en aparecer es la anorexia, que se hace manifiesta uno o dos días antes que las náuseas o vómitos. No existe una explicación clara del mecanismo del vómito, pero parece ser de origen central e independiente de los impulsos nerviosos que parten del corazón. Sin embargo, no faltan quienes admiten la posibilidad de reflejos con punto de partida cardíaco o hepático, o que se deban a acción irritante de la digital sobre la mucosa gástrica, ya que dicho efecto es más marcado cuando se usan preparados crudos. Es probable que los tres factores se sumen para producir los síntomas.

Otro síntoma, más molesto aun, que puede presentarse sobre todo en una fase avanzada de la intoxicación es la diarrea y malestar abdominal. En raras ocasiones la diarrea es tan severa como para impedir la prosecución del tratamiento. Este síntoma también parece deberse a irritación de la mucosa intestinal.

b) *Síndrome cardíaco.* — La frecuencia y ritmo cardíacos sufren tales modificaciones durante la intoxicación digitálica que pueden simular cualquier tipo de arritmia, por lo que en algunos pacientes puede resultar difícil decidir si se trata de sobredosificación de esta droga o exacerbación de la enfermedad. En tales casos hay que tener en cuenta la dosis total administrada, la evolución del enfermo durante el período de digitalización y las modificaciones electrocardiográficas.

El signo más frecuente de sobredosificación digitálica es la acentuación de la bradicardia y aparición de extrasístoles de origen principalmente ventri-

cular, y que tienen por causa el aumento de la excitabilidad del miocardio con aparición de focos ectópicos.

Si los extrasístoles se presentan después de cada sístole regular sobreviene el llamado pulso bigeminado, que en algunos casos puede ser el único síntoma de sobredosificación. En otros, la frecuencia de extrasístoles puede ser muy grande e ir acompañada de taquicardia que enmascara la bradicardia previamente producida por la droga. Inversamente, aunque la extrasistolia sea pronunciada, la frecuencia cardíaca puede disminuir por acción depresora de la digital sobre el sistema de conducción aurículo-ventricular, pudiendo inclusive ocurrir bloqueo aurículo-ventricular parcial o completo.

Un grado máximo de toxicidad, se traduce por arritmias graves como fibrilación auricular y aún fibrilación ventricular, siendo ésta la causa más frecuente de muerte en la intoxicación digitálica. También puede presentarse hipertensión arterial por marcado estímulo de los centros vasoconstrictores.

c) *Síndrome neuro-psiquiátrico.* — Síntomas neurológicos como fatiga, cefalea, somnolencia, etc. son de aparición precoz. Cabe incluir entre ellos a la marcada vagotonía por estimulación de los centros correspondientes.

Con dosis muy altas de digital puede presentarse confusión, desorientación, alucinaciones, delirio y, raramente, convulsiones, sobre todo en los ancianos arterioescleróticos con mala circulación cerebral.

Dentro del síndrome neurológico están los trastornos de la visión, como la llamada visión borrosa o algodonosa, la visión bordeada que consiste en ver los objetos oscuros rodeados de un halo blanco; disturbios en la percepción de los colores como visión amarilla o xantopsia, o la visión de "lenguas de fuego". Puede ocurrir también diplopia y escotomas transitorios. Al examen oftalmológico no se han observado lesiones en el nervio óptico y todos los disturbios desaparecen cuando se suspende la administración de la droga.

UNIDAD BIOLÓGICA Y BIODOSAJE. — El contenido de glucósidos de las hojas de digital varía notablemente con su procedencia, época de recolección y otros factores, por lo que es preciso conocer su potencia antes de su empleo terapéutico. Con tal fin se han ideado muchos procedimientos biológicos como el "método rana" que consiste en la inyección de la solución de digital, materia de estudio, en el saco linfático ventral de este animal, calculándose la cantidad que produce el paro sistólico del corazón. En 1940 se introdujo el "método gato" que se basa en la inyección endovenosa de la solución de digital hasta alcanzar la dosis que produce parálisis sistólica del corazón, calculándose su potencia de acuerdo con el peso del animal, el tiempo que dura la inyección y la dosis empleada, comparando estos resultados con la potencia de polvos de hojas de digital ya estandardizada.

También se ha intentado el biodosaje directamente en el hombre, basándose en las alteraciones electrocardiográficas que produce la droga, pero lamentablemente las modificaciones de la onda T son variables e inconstantes. Todos estos métodos han sido abandonados, debido a los inconvenientes que presentan. Actualmente el método oficial es el de la Farmacopea de los Estados Unidos, el cual se basa en la muerte de la paloma previo aleteo como consecuencia de la inyección endovenosa intermitente, de tinturas de la digital materia de estudio en una serie de estos animales, y de tintura preparada con polvos standard de Digital Internacional en otra serie que sirve de término de comparación. Entonces se establece relación entre las cantidades de droga consumida en ambas series y se obtiene la medida de la potencia.

La dosis de la digital se expresa en términos de peso o de unidades biológicas internacionales.

Una unidad internacional representa la potencia de 0.1 gr. del preparado internacional de hojas de digital, o de 1 cc. de la tintura de digital de la Farmacopea de los Estados Unidos, ó 0.1 mg. de digitoxina. Es preciso tener presente estas equivalencias, porque permiten establecer si la dosis administrada corresponde a la deseada y, en todo caso, hacer los reajustes convenientes para evitar sub o sobredosificaciones. De otro lado, debe recordarse que una unidad de digital inyectada endovenosamente produce mayor efecto que cuando es administrada por vía oral.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, ABSORCIÓN, METABOLIZACIÓN Y EXCRECION DE LA DIGITAL. — Los polvos, la tintura y los glucósidos purificados de digital son generalmente administrados por vía oral y absorbidos en el tracto intestinal. La absorción se completa a las dos o tres horas y los efectos benéficos pueden aparecer entre las dos y seis horas. Cuando no es posible el empleo de la vía oral puede acudirse a la vía rectal, por donde también se absorben. La posología y otros factores a tener en cuenta son iguales a los que rigen cuando se usa la vía oral.

Las vías subcutánea e intramuscular son inapropiadas, porque aparte de que la droga es escasa e irregularmente absorbida, produce irritación local que en ciertos casos llega a la formación de abscesos. En los casos de extrema urgencia, en pacientes en que la muerte es inminente, en estado de coma, o con vómitos incoercibles, la digital puede ser inyectada endovenosamente, pero debe tenerse en cuenta que esta vía es la más peligrosa, habiéndose producido algunos casos de muerte. Por vía endovenosa sólo se emplean soluciones muy diluídas de glucósidos purificados, que se inyectan muy lentamente. Los estrofantos y la escila son escasa e irregularmente absorbidos por vía oral, lo que hace que su administración por esta vía resulte ineficaz y hasta peligrosa, por lo que se les usa por vía endovenosa.

Erróneamente, se ha considerado siempre que el miocardio tiene afinidad selectiva por la digital ; en realidad, su capacidad de almacenar la droga no es mayor que la de otros tejidos. La eliminación se produce lentamente y en su mayor parte por la orina ; la cantidad es proporcional al contenido total de glucósido en el organismo, lo que facilita el mantenimiento de la concentración de la droga a un nivel terapéutico efectivo, permitiendo instituir una dosis que esté en relación con la cantidad diaria eliminada. Se ha podido establecer que aproximadamente esta cantidad o dosis de mantenimiento corresponde a 0.10 ó 0.12 gr. de polvos de hojas, dato que, como veremos, es de gran importancia práctica.

PREPARADO	DOSIS DIARIA PROMEDIO
Gitalina	0.5 mg.
Hojas de Digital	0.1 gr.
Digitoxina	0.1 mg.
Digoxina	0.5 mg.

TABLA Nº 3. — Tabla comparativa de dosis de mantenimiento de los preparados digitálicos. (Am. Heart Journ., 52, 300, 1956. R. HARRIS and R.R. DEL GIACCO. Cortesía de los autores y editores).

La eliminación también varía con el tipo de glucósido. Así, es necesario un período de dos semanas o más para la completa eliminación de la digitoxina ; en cambio el lanatósido C desaparece de la sangre mucho más rápidamente, a tal punto que es imposible detectarlo en sangre después de media hora de la inyección endovenosa.

Aun no se conoce la suerte que corre la digital en el organismo, pero el hígado parece jugar papel de importancia en su degradación.

PREPARACIONES Y DOSIS. — Los preparados de digital se administran generalmente por vía oral en la forma de tabletas, cápsulas o gotas.

La dosis terapéutica total de digitalización para un adulto que no ha recibido la droga en los 10 días anteriores, es de 1 a 1.2 gr. de polvos de hoja, administrada oralmente, en un período de 36 a 48 horas, la que aproximadamente equivale a 1 ó 1.2 miligramos de digitoxina. Esta dosis no es absoluta, pues en algunos pacientes bastan 0.8 gr. de polvos de hoja, mientras que otros requieren 2 gr. o sus equivalentes de digitoxina.

En la elección del digitálico debe tenerse en cuenta que la exactitud de la dosis es un factor de gran importancia, lo que se puede conseguir más fácilmente con el uso de los glucósidos purificados, debido a la uniformidad de su potencia. En lo que se refiere al margen de seguridad puede considerarse que la dosis terapéutica es aproximadamente la mitad de la dosis tóxica. Debemos tener en cuenta estas consideraciones para lograr la eficacia terapéutica de la droga, en la que cuenta mucho el juicio y la experiencia con que se la aplica.

La digitoxina reconocida por la Farmacopea de los Estados Unidos es el glucósido puro de este nombre o una mezcla de glucósidos obtenidos de la *Digitalis purpúrea* en la que predomina la digitoxina. Se encuentra en el mercado en forma de tabletas de 0.1 y 0.2 mg. y en solución alcohólica al 40 ó 50% para uso endovenoso; cada cc. de esta solución contiene 0.2 mg. de la droga.

MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA DIGITAL. — Existen tres métodos para la administración de la digital en los enfermos con insuficiencia cardíaca : 1º. — En casos de suma urgencia, o de insuficiencia cardíaca grave, se puede usar la vía endovenosa, administrando en una sola vez la dosis total de digitalización. (Por los peligros que entraña este procedimiento su uso es muy limitado). Es preferible emplear la ouabaína o los glucósidos de la *Digitalis lanata* a la dosis equivalente a un miligramo de digitoxina. 2º. En casos de relativa gravedad, debe recurrirse al método rápido, que consiste en alcanzar la dosis total de digitalización por vía oral en el curso de 24 horas. Pueden darse dosis fraccionadas de 0.2 gr. de polvos de hojas cada 4 horas. Ultimamente, está ganando adeptos la administración por vía oral, en una sola vez, de la dosis total de digitalización que, como hemos visto, es de más o menos 1.2 mg. de digitoxina; continuando con 0.2 mg. como dosis diaria de mantenimiento. La ventaja de este método está en que se consigue una digitalización en breves horas y que las posibilidades de sobredosificación son muy escasas. 3º. Si la insuficiencia cardíaca no es grave se debe seguir el método lento, con el que se alcanza la dosis total de digitalización en el curso de 3 ó 4 días, y consiste en administrar oralmente 0.10 gr. de polvos de hojas ó 0.1 mg. de digitoxina tres veces al día. Este método permite regular la dosis diaria de acuerdo con la respuesta terapéutica y la aparición de síntomas tóxicos. Una vez conseguida la compensación del enfermo, debe mantenerse tal situación indefinidamente mediante la

administración diaria de una dosis que reemplace a la cantidad destruída o eliminada en tal período; generalmente estas dosis varían entre 0.10 a 0.20 gr. de polvos de hojas ó 0.1 a 0.2 miligramos de digitoxina, pero *la dosis de mantenimiento* varía notablemente de un enfermo a otro. Así, hay personas que requieren sólo 0.05 gr. de polvos de hojas, mientras otras necesitan hasta 0.20 gr.

Aplicaciones clínicas de la digital. — Su principal indicación está en la insuficiencia cardíaca, sea derecha, izquierda o global. El provecho que se obtiene con la droga depende de las reservas del miocardio; si éste se encuentra seriamente deteriorado, la digitalización producirá muy escasos beneficios. Los resultados más satisfactorios se obtienen en los casos de insuficiencia cardíaca acompañada de fibrilación auricular. La digital controla rápidamente esta insuficiencia, aunque no modifica mayormente la fibrilación. Sus efectos benéficos se deben a sus acciones inotropa y tonotropa positivas, y, particularmente, al efecto depresor sobre la conducción aurículo-ventricular, bloqueando el pasaje de muchos impulsos que parten de las aurículas; al pasar al ventrículo un menor número de estímulos, sus contracciones se hacen más enérgicas, más regulares en amplitud y tiempo, expulsando mayor cantidad de sangre al sistema arterial.

La digital también se emplea en el tratamiento de ciertas arritmias cardíacas como la *taquicardia paroxística*, usándose de preferencia los glucósidos de la Digitalis lanata por vía endovenosa para obtener efectos rápidos. En el "flutter auricular" se indica la digital con el fin de transformarlo en fibrilación, pero como la fibrilación de inicio reciente tiende a revertir el ritmo normal al pasar la acción de la droga, el "flutter" no retorna; en cambio, el nodo sinusal toma de nuevo el comando y el ritmo vuelve a la normalidad. La digital produce muy buenos resultados en la insuficiencia cardíaca consecutiva a arterioesclerosis o hipertensión arterial.

En el *infarto del miocardio*, la digital no tiene indicación si el infarto no se acompaña de insuficiencia cardíaca. Pero aun en estos casos debe ser administrada con mucha cautela, porque puede originar taquicardia y fibrilación ventricular ya que el corazón está lesionado e irritable.

Cuando se presenta insuficiencia en la *endocarditis o miocarditis* y en los casos de fibrosis o degeneración del miocardio, se debe administrar la droga con gran precaución, aunque poco hay que esperar en estos casos ya que el miocardio está lesionado y es incapaz de contraerse enérgicamente incrementando el volumen de expulsión; lo mismo sucede en la insuficiencia cardíaca secundaria a sífilis cardiovascular.

Contraindicaciones de la digital. — La única contraindicación seria de la digital en la insuficiencia cardíaca corresponde a la que se presenta en algunos casos de pericarditis constrictiva, porque al disminuir el tamaño del corazón por efecto de la droga, disminuye aún más el volumen de expulsión y se agrava la insuficiencia. En los bloqueos completos o incompletos la digital debe administrarse con cuidado, siendo preferible el empleo de otros tonicardíacos como la ouabaína, cuya acción bradicardizante es menos intensa.

Aunque no deben ser estimadas como verdaderas contraindicaciones es recomendable recordar en el curso de la digitalización, los hechos siguientes: existen algunas evidencias de que la administración de efedrina a los enfermos digitalizados puede incrementar los efectos tóxicos de ambas drogas. Cosa semejante ocurre con la inyección endovenosa de calcio. Se han producido algunos casos de muerte poco después de la inyección.

Con respecto al potasio, existen evidencias clínicas y experimentales de que el aumento de este ion en la sangre contrarresta los efectos de la digital, e inversamente, su disminución incrementa tales efectos. Por este motivo el potasio se está usando actualmente en casos de intoxicación grave por digital (CIK 2 a 4 gr. diarios).

Debido a la acción depresora del magnesio sobre la conducción y excitabilidad del miocardio se le ha empleado endovenosamente en forma de sulfato, a dosis de 10 a 20 cc. de la solución al 25%, para contrarrestar las arritmias cardíacas producidas por la digital. Sin embargo, se necesita mayor información sobre el particular.

Diferencias principales entre la digital y otros digitálicos de importancia

ACETILDIGITOXINA.– La acetildigitoxina es un glucósido preparado mediante degradación enzimática gradual y dirigida de la cadena azucarada del lanatósido A.

Es un glucósido puro, cristalizado, de potencia constante por lo que no necesita valorización biológica. Su absorción intestinal alcanza un 67%; el período de latencia, cuando se le administra por vía oral, es de 2 a 4 horas; y de 25 a 30 minutos cuando se le inyecta endovenosamente. La duración de sus efectos es bastante prolongada, alcanzando un promedio de nueve días, es decir, intermedia entre la duración del efecto del digilanid y el de la digitoxina. Posee gran margen terapéutico y buena tolerancia, que permiten el manejo sin peligro de las dosis recomendadas. Por vía oral la dosis terapéutica es aproximadamente el doble que la de digitoxina. Por vía endovenosa la equivalencia es menor; así, 1.5 mg. de acetildigitoxina corresponden a 1.2 mg. de digitoxina.

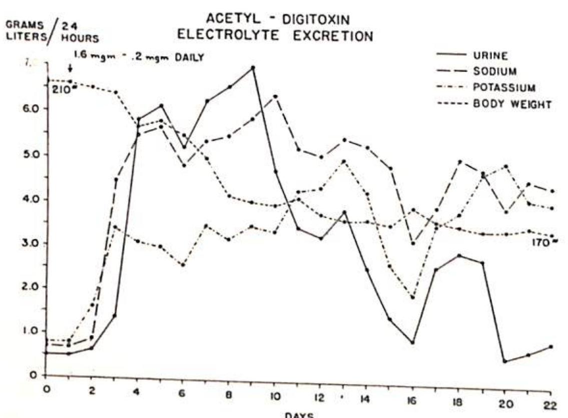


Fig. Nº 22. — Excreción de electolitos en un paciente arteriesclerótico antes y después de una sola dosis oral de 1.5 mg. de acetildigitoxina y de la terapia de mantenimiento de 0.2 mg. por día. El gráfico muestra las variaciones del peso en libras, el volumen urinario en litros y la excreción de sodio y potasio en gramos, cada 24 horas. (Am. Heart Journ., 51, 609, 1956. R. B. Crouch y col. Cortesía de autores y editores).

La acetildigitoxina se caracteriza por su notable poder de fijación y por ser útil en tratamientos prolongados, debido a la duración de sus efectos y a su tendencia acumulativa. Sus indicaciones y contraindicaciones son iguales a las de la digitoxina.

LANATOSIDO C. — DIGOXINA. — La diferencia principal entre los preparados de Digitalis lanata y Digitalis purpúrea se debe a la presencia en la primera del lanatósido C y de su glucósido, la digoxina.

Es lanatósido C y la digoxina se absorben, fijan y eliminan más rápidamente que los preparados de la Digitalis purpúrea o que su glucósido puro, la

digitoxina. Esta propiedad concede ciertas características a los derivados de la Digitalis lanata, como son su período de latencia más breve y la menor duración de sus efectos en comparación con los de la digitoxina. La inyección endovenosa de digoxina produce efectos cardiotónicos a los 15 minutos. La digitalización oral en insuficiencias cardíacas medianamente graves es de 0.75 a 1 mg. al inicio y 0.25 a 0.75 mg. cada seis horas hasta obtener los efectos terapéuticos deseados. En los casos de urgencia puede administrarse endovenosamente 1 mg. al inicio y 0.5 mg. cada seis horas. Alcanzando el resultado que se busca se puede continuar con la dosis de mantenimiento diaria de 0.75 mg. por vía oral. Para la administración endovenosa se recomienda diluir la dosis en 10 cc. de solución glucosada isotónica y practicar la inyección muy lentamente.

Los síntomas tóxicos del lanatósico C y de la digoxina persisten como máximo 48 horas después de la suspensión de la droga, mientras que con la digitoxina se mantienen de 72 a 96 horas y aún una semana.

DIGILANID. — En el mercado existe el producto llamado Digilanid, que es una mezcla de los lanatósidos A, B y C de la Digitalis lanata en las proporciones que se encuentran en el producto natural. Este producto tiene gran aceptación en la Clínica y se expende en la forma de comprimidos de 0.33 mg. y en solución para inyección endovenosa a la concentración de 0.2 mg. por cc.

ESTROFANTINAS. — OUABAINA. — Son también cardiotónicos y provienen de los estrofantos; lianas de la familia de las apocináceas, originarias del Africa e India. Los glucósidos más importantes de este grupo son las estrofantinas K, H y G o Ouabaína, que provienen respectivamente del Strofantos Kombé, Hispidus y Gratus. (La ouabaína también se obtiene de la Acocanthera ouabaio). Por su constitución química son análogas a la digitoxina, gitoxina y digoxina, y sus núcleos fundamentales son también geninas o agluconas.

Aunque la ouabaína es un glucósido puro, debe ser ensayado biológicamente con los métodos oficiales que se emplean para la digital, tomando como material de referencia una preparación standard de ouabaína.

Al igual que los digitálicos, la acción de las estrofantinas es específica sobre el corazón insuficiente. Sin embargo, parece que existen algunas diferencias entre sus mecanismos de acción. Así, el efecto vagal y la acción dromotropa negativa de la digital serían más intensas; en cambio, las estrofantinas tendrían un efecto estimulante directo más intenso sobre el miocardio; su acción sobre el sistema éxcito-conductor sería inferior y producirían menos bradicardia y menos tendencia al bloqueo que la digital.

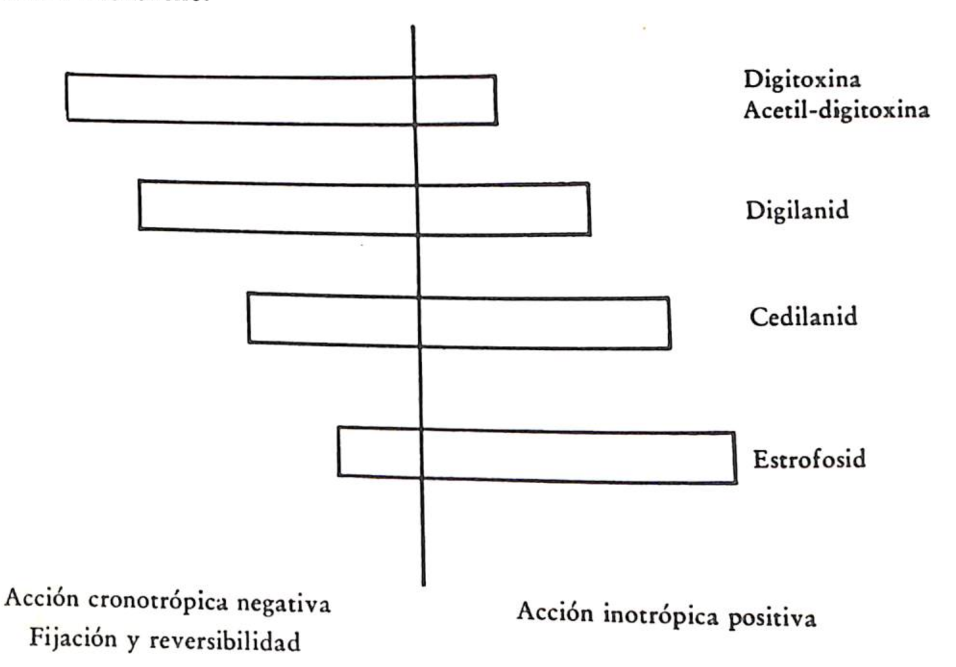
Las estrofantinas se absorben muy irregularmente a través del tubo digestivo. Por tal motivo, se les administra exclusivamente por vía endovenosa. Rápidamente se fijan en el corazón pero también rápidamente se movilizan. Los efectos aparecen a los 10 ó 15 minutos de la inyección, en cambio los de la digitoxina demoran más en aparecer. De otro lado, la acción cardiotónica de la digital persiste por varias horas y aún días, mientras que en el caso de las estrofantinas sólo dura 6 a 8 horas, lo cual permite su administración diaria sin temor a que se presenten fenómenos de acumulación.

Las estrofantinas son drogas de gran utilidad en el tratamiento de insuficiencias cardíacas agudas o sobreagudas en que no es posible esperar la acción lenta de la digital. Se les concede gran importancia y para algunos autores son las drogas de elección en el tratamiento de las insuficiencias cardíacas acompañadas de pronunciada bradicardia o bloqueo, así como en pacientes cuya insuficiencia no cede con la digital.

Las drogas de este grupo que más se usan son la Ouabaína y la Estrofantina K que es la menos tóxica. La dosis de ouabaína oscila entre 0.25 y 0.5 mg. aunque es preferible comenzar con dosis más pequeñas, sobre todo en los casos de corazones muy excitables. Cada 30 ó 60 minutos puede inyectarse un octavo de miligramo hasta obtener los resultados deseados o hasta alcanzar la dosis total de un miligramo.

Simultáneamente con la ouabaína se puede iniciar la administración de digital, ya que los efectos de esta última sólo se hacen presentes a partir de la tercera hora y alcanzan su máximo a las seis horas, cuando los de la ouabaína ya han pasado. Una vez compensado el enfermo se puede proseguir la medicación por vía oral con polvos de hojas de digital, digitoxina o con los derivados de la Digitalis lanata.

ESCILARINAS. — Las escilarinas son glucósidos de la Escila marítima, liliácea usada en medicina desde épocas remotas. Fue empleada como purgante en el siglo pasado hasta que Mendel estudió su efecto cardiotónico en 1918 y Stoll aisló la escilarina en 1927, luego Ster y Kreis en 1933 obtuvieron dos fracciones, llamadas Escilarina A que es un producto químicamente puro y Escilarina B que es una mezcla de varios componentes. Al preparado que contiene las dos escilarinas en las proporciones en que se encuentran en la planta fresca, es decir dos partes de glucósido A y una del B, se le conoce comercialmente como Escilareno.



La acción cronotrópica negativa y la fijación en el miocardio disminuyen (en el orden de la gráfica, de arriba abajo) desde la digitoxina hasta el Estrofosid mientras que la acción inotrópica positiva aumenta en el mismo orden.

Fig. Nº 23. — Representación esquemática de las diferencias existentes entre las propiedades farmacodinámicas de algunos glucósidos cardiacos (Conferencias de Farmacología pronunciadas en América Latina. El Ateneo. Buenos Aires, 1953. E. Rothlin. Cortesía del autor).

Las escilarinas son absorbidas y eliminadas más rápidamente que la digitoxina. por lo que pueden ser administradas diariamente sin que se presenten fenómenos acumulativos.

Según Mendel, la escila tendría acción principalmente diastólica, mientras que la digital y sobre todo las estrofantinas tienen acción principalmente sistólica. Con la escilarina se obtendrían buenos resultados en algunos casos en que fracasa la digital.

Por vía oral, la escilarina es menos tóxica que la digitoxina, pero por vía endovenosa las diferencias son menos manifiestas. No es recomendable usar la escilarina en reemplazo de la digitoxina en las grandes insuficiencias cardíacas, pues su absorción es irregular e insegura, pero en cambio es muy útil en el tratamiento ambulatorio de pequeñas insuficiencias crónicas.

La dosis de escilarina es de 2 a 4 mg. al día. La tintura de escila se da a razón de 3 a 5 cc. al día y los polvos de escila, de 1 a 1.5 gr. al día.

FOLINERINA. — La folinerina es un glucósido contenido en el "Laurel Rosa" o "Nerium Oleander". Lo mismo que la escila, se caracteriza por su efecto inotropo positivo y por su escasa acción bradicardizante, razones por las que ambas drogas son recomendadas en el tratamiento de las insuficiencias cardíacas con bradicardia, así como en los bloqueos del haz de Hiss y en los bloqueos de rama.

En lo referente a su velocidad de absorción y de fijación en el corazón, ocupa un sitio intermedio entre la digital y la ouabaína. Puede ser administrada diariamente y, sobre todo, en los intervalos entre las curas digitálicas. Se se emplea a la dosis de 0.3 a 0.6 mg. al día. La dosis máxima diaria es de 2 mg.

ADONIDINA. — La adonidina está contenida en el "Adonis vernalis" y es una mezcla de dos glucósidos, el adonidósido y el adonivernósido. Se diferencia de la digitoxina porque su acción cardiotónica se incia más rápidamente y su duración es menor. Aun por vía oral sus efectos aparecen tan rápidamente como los de las estrofantinas por vía endovenosa. Actúa como diurético por su acción directa sobre el riñón y por regularización de las funciones cardiocirculatorias. Se elimina rápidamente y aun con dosis terapéuticas frecuentes no se observa efecto acumulativo.

Se le puede aplicar como sucedáneo de la digital, en especial cuando esta droga es mal tolerada. Igualmente, en los intervalos de las curas digitálicas, en los tratamientos ambulatorios, en las pequeñas insuficiencias cardíacas con edema, etc.

Debido a su marcado efecto bradicardizante, algunos autores la contraindican en las insuficiencias con bradicardia o en los casos de bloqueo.

La dosis máxima es de 5 mg. El producto conocido como Adoverne es una mezcla de los glucósidos del Adonis vernalis. Se le usa a razón de cincuenta a cien gotas al día.

DROGAS ANTIARRITMICAS Y ANTIFIBRILANTES

Existe un gran número de drogas que poseen en grado variable efectos antiarrítmicos o antifibrilantes. Estas propiedades se encuentran por ejemplo entre los antimaláricos, anestésicos locales, antihistamínicos y antiespasmódicos, pero sólo la quinidina y la amida de la procaína las poseen en forma específica o selectiva.

QUINIDINA. — La quinidina es uno de los alcaloides de la "Chinchona oficinalis" o árbol de la quina. Es el dextro-isómero de la quinina, droga empleada en el tratamiento de la malaria.

ACCIONES. — Las acciones de la quinidina coinciden en muchos aspectos con las de su levoisómero, la quinina.

Frecuencia y ritmo cardíacos. — La quinidina aumenta la frecuencia cardíaca. Es errónea la creencia generalizada de que esta droga produce bradicardia porque deprime el nodo sinoauricular puesto que sólo produce bradicardia en animales anestesiados. La taquicardia puede ser debida, en gran parte, a la inhibición vagal.

La quinidina puede producir cambios electrocardiográficos en el corazón normal, tales como el aumento del espacio P-R y ensanchamiento de QRS; aumento del intervalo QT; aplanamiento o ensanchamiento de la onda T o muescas en su cúspide. La prolongación del espacio Q-T es debida a la lentitud en el sístole, al aumento del período refractario y a la disminución de la conducción.

A dosis tóxicas la quinidina produce numerosas alteraciones del ritmo y de la conducción, y en algunos casos hasta da lugar a la aparición de ritmos ectópicos y bloqueo de la conducción sinoauricular y aurículoventricular. En los pacientes en proceso de digitalización la quinidina puede producir serias anormalidades del ritmo, por lo que debe usársele con mucho cuidado y sólo en los casos en que es estrictamente necesario.

Acción sobre la excitabilidad y contractilidad del miocardio. — La quinidina deprime la excitabilidad del corazón. A esta propiedad se debe en gran parte su acción antifibrilante. La energía contráctil del miocardio también es deprimida. A altas dosis puede producir colapso cardiovascular.

Sobre el sistema vagal del corazón. — La quinidina tiene acción inhibidora del vago semejante, pero menos pronunciada, a la que produce la atropina.

Sobre el tiempo de conducción y período refractario efectivo. — La quinidina prolonga el tiempo de conducción en la aurícula, fascículo de Hiss y en el ventrículo; es decir, tiene efecto dromotropo negativo.

El período refractario efectivo es notablemente prolongado y, en algunos casos, llega a duplicarse. Esta propiedad es la que juega el papel más importante porque permite tratar o prevenir la aparición de la fibrilación auricular y de la taquicardia ventricular.

Presión arterial. — Grandes dosis de quinidina bajan la presión arterial, aparentemente por vasodilatación periférica, tanto en personas sanas como en las hipertensas. Además, bloquea la acción periférica de la adrenalina, lo que contribuye al efecto hipotensor.

Sobre el sistema nervioso central. — La quinidina estimula al principio y luego deprime los centros nerviosos elevados. La inyección endovenosa puede producir convulsiones.

TOXICIDAD. — Durante los tratamientos con quinidina se pueden presentar fenómenos tóxicos debidos a sobredosificación, a idiosincrasia del paciente, o dependientes del disturbio cardíaco por el que se le emplea. La inyección endovenosa de quinina o de quinidina puede producir shock y colapso por vasodilatación periférica y por acción tóxica sobre el miocardio.

Son relativamente frecuentes los pacientes hipersensibles a la quinidina en los que esta droga, aun a pequeñas dosis, puede producir disturbios visuales, rash cutáneo, cefalea, vértigo, náusea, vómito, edema angioneurótico, dolor abdominal, diarrea, etc. o el *cinconismo*, síndrome parecido al salicilismo, que se caracteriza por zumbido de oídos, disminución de la agudeza auditiva y visual, mareos, temblores, etc., lo que se interpreta como hipersensibilidad del sistema nervioso central a la droga. También se han presentado casos de trombopenia y púrpura, así como asma bronquial, depresión respiratoria y colapso.

Durante la fibrilación auricular prolongada es posible que se formen trombos que permanecen firmemente adheridos a las paredes internas de la aurícula. Al normalizarse el ritmo por acción de la quinidina, las aurículas se contraen en forma completa pudiendo desprenderse los trombos y ocluir vasos de órganos vitales. Por esta causa se han producido algunos casos de muerte.

Como la quinidina disminuye la frecuencia de la aurícula fibrilante, el ventrículo responde a mayor número de impulsos y puede producirse marcada taquicardia. Este fenómeno que encierra peligro para el paciente puede ser prevenido mediante la digitalización previa.

Respecto a la fibrilación ventricular que puede provocar la quinidina, éste es un fenómeno mortal que lamentablemente se presenta con mayor frecuencia de la que se cree.

Vías de administración, absorción, metabolismo y vías de eliminación . — La quinidina generalmente se administra por vía oral en forma de sulfato. Es rápida y fácilmente absorbida en el tracto intestinal. Sus efectos se manifiestan entre los 30 y 45 minutos, alcanzan su máximo entre la primera y tercera hora, o pueden durar 4 ó 5 horas. La dosis generalmente es de 1 a 3 gramos en 24 horas a administrar en fracciones cada 3 ó 4 horas. Es conveniente empezar el tratamiento con dosis pequeñas para despistar hipersensibilidad a la droga.

Por vía intramuscular también es convenientemente absorbida, alcanzando su máximo efecto entre los 30 y 90 minutos. Se elige la solución de gluconato de quinidina al 8% a la dosis de 10 cc. por vez. La inyección endovenosa debe practicarse sólo en casos desesperados, como en la taquicardia ventricular que acompaña al edema agudo del pulmón. Los máximos efectos se alcanzan a los 10 minutos. Por vía endovenosa se inyecta la solución de lactado de quinidina al 6.5% disuelta en solución salina isotónica. La inyección debe practicarse muy lentamente. Si no se toman las debidas precauciones, el enfermo puede morir por caída violenta de la presión arterial.

La quinidina es excretada rápidamente por el riñón, en su mayor parte ya metabolizada. Sólo en la proporción del 10 a 20% es eliminada inmodificada. A las 24 horas sólo se encuentran en la orina cantidades insignificantes de la droga.

Aplicaciones terapéuticas. — La quinidina es empleada en el tratamiento y prevención de ciertas arritmias cardíacas como la taquicardia paroxística auricular, fibrilación auricular, flutter auricular, extrasistolias, taquicardia ventricular, extrasistolias ventriculares, en algunos tipos de arritmia que sobrevienen con la trombosis coronaria, etc. Además, tiene otras aplicaciones no relacionadas con su efecto antifibrilante.

En la *taquicardia paroxística auricular* que no responde a la estimulación mecánica del vago, como la compresión de los globos oculares o del seno

carotídeo, o a la administración de digital, la quinidina ejerce efecto espectacular disminuyendo el ritmo cardíaco, gradualmente primero y en forma abrupta después.

En la *fibrilación auricular*, al disminuir la excitabilidad del miocardio suprime la actividad de muchos centros heterotópicos, y al prolongar el período refractario impide que el músculo cardíaco acepte los restantes estímulos permitiendo, en última instancia, que el nodo sinusal tome el comando y control del ritmo.

En algunos casos, debido a su acción atropinosímil, dosis muy altas pueden aumentar la frecuencia cardíaca y favorecer la conducción aurículo-ventricular, pasando violentamente gran número de estímulos al ventrículo, sobreviniendo taquicardia y aún fibrilación ventricular. A esto se debe que algunos autores recomienden digitalizar al paciente antes de darle la quinidina.

En las fibrilaciones recientes se obtienen los mejores resultados; en cambio, en muchos casos antiguos es preferible usar la digital que aunque no hace desaparecer la fibrilación mejora el rendimiento ventricular. Además, como ya hemos señalado, en las fibrilaciones antiguas es frecuente la formación de trombos murales en la aurícula que pueden desprenderse al restablecerse la contracción por acción de la quinidina, dando lugar a infartos muchas veces graves en los territorios cerebral, pulmonar, etc.

En el flutter auricular es preferible la digitalización previa del paciente, porque con ello el flutter se transforma en fibrilación, y si el nodo sinusal no ha tomado el comando, recién entonces es conveniente el empleo de la quinidina.

También se le indica como *profiláctico* en los enfermos con infarto del miocardio, así como en los que han de ser sometidos a intervenciones quirúrgicas si existe la posibilidad de que presenten serias arritmias sobre todo si se ha de usar el ciclopropano o el cloroformo como anestésicos generales.

CONTRAINDICACIONES. — Existen algunas condiciones en las que el empleo de la quinidina representa un peligro, como ocurre en los pacientes con antecedentes de embolia de procedencia cardíaca, o con disociación aurículo-ventricular y fibrilación ventricular transitoria. Igualmente, se debe tener mucho cuidado en su administración, y aun está contraindicada, en la taquicardia ventricular de la intoxicación digitálica, en la endocarditis bacteriana, en las enfermedades valvulares crónicas, en pacientes con infecciones agudas, en la fibrilación auricular de los hipertiroideos, en las personas idiosincrásicas a la droga y en varias otras condiciones más. Pero antes de establecer su contraindicación absoluta, debe considerarse la procedencia o improcedencia de su empleo, de acuerdo con las condiciones fisiológicas de cada paciente.

PROCAINAMIDA

La procaínamida, o amida de la procaína, es la p-amino-N-(2-dietilaminoetil) benzamida. Difiere de la procaína en que contiene un radical amida (-CO NH-) en lugar del grupo (-CO O-). Tiene notable efecto antifibrilante. No es destruída por la procaínoesterasa, enzima que hidroliza a la procaína. Se excreta más lentamente a través del riñón, y sus efectos son más prolongados.

Mantz en 1936 demostró que la aplicación directa de procaína al miocardio eleva el umbral del ventrículo a la estimulación eléctrica, pero sus efectos

son de breve duración, debido a que es rápidamente desdoblada tanto in vitro como in vivo por una enzima de la sangre, la procaínoesterasa, con liberación de ácido paraaminobenzoico y dietilaminoetanol. Además, la procaína presenta el inconveniente de sus acciones sobre el sistema nervioso central y de que sus posibilidades son restringidas porque no tiene efecto sobre las arritmias auriculares.

$$NH_2-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$$

PROCAINAMIDA

También se sabía que el ácido para-aminobenzoico actúa muy pobremente sobre el miocardio, mientras que el dietilaminoetanol tiene acción inhibidora sobre ciertos tipos de arritmia. Después de ensayar una larga serie de productos relacionados, se encontró que la amida de la procaína es la que mayores ventajas ofrece, por lo que se le introdujo en Terapéutica.

ACCIONES DE LA PROCAÍNAMIDA. — Las acciones de la procaínamida son estrechamente parecidas a las de la procaína; pero ya hemos dicho que la primera no es tan fácilmente metabolizada y sus efectos sobre el sistema nervioso central son menos intensos.

Sus acciones sobre el corazón son casi las mismas que las de la quinidina; es decir, deprime la excitabilidad del miocardio y la conducción auricular, ventricular y del haz de Hiss, prolongando el período refractario auricular, y parece también que posee acción anticolinérgica. No afecta la energía contráctil del miocardio. Prolonga los intervalos QRS y QT del electrocardiograma y ocasionalmente disminuye el voltaje de QRS y de la onda T.

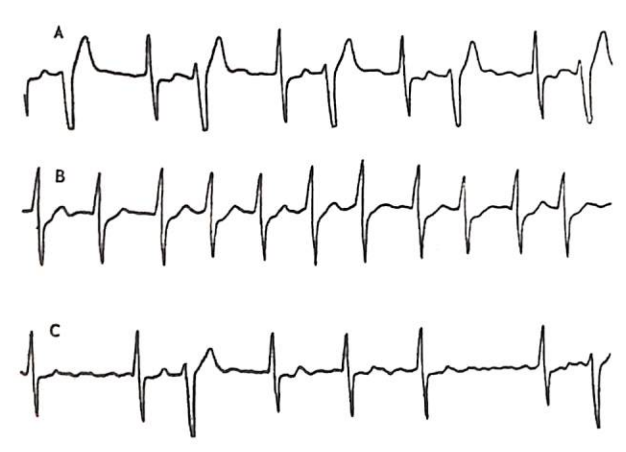


Fig. Nº 24. — EFECTO DE LA PROAINAMIDA SOBRE LAS CONTRACCIONES VENTRICULARES PREMATURAS EN EL HOMBRE. Segmentos de trazados electrocardiográficos en derivación 2: A) Trazado de control que muestra contracciones ventriculares prematuras y fibrilación auricular. B) Eliminación de las contracciones ventriculares prematuras inmediatamente después de la inyección endovenosa de un gramo de procainamida. C) Reaparición de las contracciones ventriculares prematuras 24 horas después. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap. 102, 5, 1951. L C Mark y col. Cortesía de autores y editores).

La inyección endovenosa de la procaínamida produce vasodilatación periférica y caída de la presión arterial, en especial de la presión sistólica.

Las acciones de esta droga sobre el sistema nervioso central son muy pobres; sin embargo, experimentalmente se ha encontrado que la inyección endovenosa de dosis elevadas puede producir mioclonías, y aún la muerte por parálisis respiratoria.

ABSORCIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. DOSIS. — La procaínamida es rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal, alcanzando sus máximas concentraciones una hora después de su ingestión. Es lentamente hidrolizada por las esterasas. Los niveles plasmáticos decrecen en razón de 10 a 20% cada hora. Alrededor del 60% en excretada inmodificada por la orina.

Siempre que sea posible debe preferirse la administración oral; sin embargo, también puede inyectarse intramuscularmente con lo que se obtiene el efecto máximo entre los 15 y 30 minutos de la inyección. La vía endovenosa debe reservarse para los casos de arritmias severas.

En el tratamiento de las arritmias ventriculares se da el clorhidrato de procaínamida por vía oral a la dosis inicial de 0.5 a 1 gr., continuándose con 0.25 gr. cada 4 a 6 horas. En la fibrilación auricular se usan dosis un tanto mayores que deben graduarse de acuerdo con la respuesta del paciente. Una vez obtenido el resultado que se busca, se debe continuar el tratamiento con 0.5 a 1 gr. cada 4 a 6 horas.

Toxicidad. — Con excepción de los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central, la procaínamida puede producir los mismos efectos tóxicos de la procaína.

Aunque es menos tóxica que la quinidina se deben tomar precauciones en su manejo, y su administración debe estar controlada por periódicos exámenes electrocardiográficos.

Administrada a altas dosis y por tiempo prolongado, puede producir anoxia, náuseas, vómitos, diarrea, debilidad, mareo, depresión mental y alucinaciones, además de los síntomas de idiosincrasia. Se han señalado algunos casos de agranulocitosis. La inyección endovenosa puede producir colapso, insuficiencia coronaria y aún fibrilación ventricular. A diferencia de la procaína, no produce convulsiones.

Además, al actuar sobre un miocardio anormal, o como resultado de la corrección de la arritmia por la que se le usa, puede producir efectos indeseables como taquicardia ventricular, desprendimiento de trombos, etc.

Aplicaciones terapéuticas. — Las aplicaciones terapéuticas de la procaínamida son las que corresponden a la quinidina, aunque según algunos autores los mejores resultados se obtienen en la taquicardia y extrasistolia ventriculares. Su acción sobre otras arritmias es inferior a la de la quinidina.

PAPAVERINA

La papaverina es un alcaloide del opio que ya hemos estudiado. La citamos aquí porque a dosis altas por vía endovenosa inhibe las extrasístoles, de preferencia ventriculares, aunque tal efecto es inferior al de la quinidina y procaínamida.

Su indicación como antifibrilante es muy relativa. En cambio, todos los estudios experimentales coinciden en que es uno de los más importantes vasodilatadores coronarios que existen.

Otras drogas con acción antifibrilante

Existen muchas otras drogas que en grado variable tienen efecto antifibrilante; entre ellas se encuentran algunos antimálaricos sintéticos, como la quinacrina, que pueden dar buenos resultados en algunos casos de fibrilación o de flutter auricular en que la quinidina y la procaínamida fracasan.

Experimentalmente se ha probado que muchos antihistamínicos tienen actividad antifibrilante, lo que se puede explicar teniendo en cuenta que tales drogas tienen en su estructura un grupo muy parecido al dietilaminoetanol. Por último, citaremos algunas drogas antiadrenérgicas como los alcaloides hi-

drogenados del cornezuelo de centeno, la dibenamina y dibencilina, que son de gran utilidad para prevenir las arritmias que se presentan comúnmente en el curso de la anestesia clorofórmica o con el ciclopropano.

DROGAS VASODILATADORAS E HIPOTENSORAS

Este capítulo comprende un extenso grupo de drogas que difieren químicamente pero que tienen la propiedad común de producir vasodilatación e hipotensión arterial.

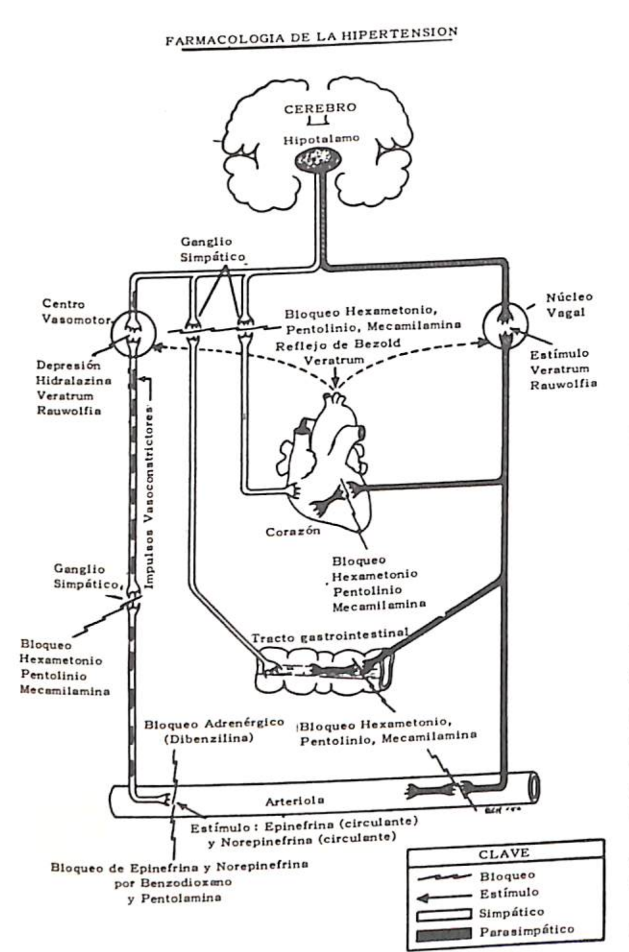


Fig. Nº 25. — REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL BLOQUEO FARMACOLOGICO DE LOS IMPULSOS VASOCONSTRICTORES EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO. Como estos impulsos son conducidos por el simpático, pueden ser bloqueados en el cerebro (bloqueo central), en el ganglio simpático (bloqueo ganglionar) o periféricamente en los vasos sanguineos (bloqueo adrenérgico). Existe muy poca diferencia entre el bloqueo ganglionar del sistema nervioso simpático con el correspondiente del parasimpático. En consecuencia, cuando la presión arterial desciende mediante el uso de gangliopléjicos, se observan casi siempre efectos colaterales debidos al bloqueo ganglionar parasimpático. (Arch. Int. Med., 98, 187, 1956. J.H. Moyer y col. Cortesía de autores y editores)

Nos ocuparemos principalmente de los nitritos, alcaloides del veratrum, rauwolfia, tiocianatos, hidralazina y khelina. Otras drogas como los ésteres de la colina, los antiadrenérgicos y los gangliopléjicos ya han sido estudiadas en el capítulo dedicado al sistema nervioso vegetativo.

NITRITOS

Con este nombre designaremos a los nitritos y nitratos, tanto orgánicos como inorgánicos, que son capaces de liberar NO_2 en el organismo; ion que en última instancia es el que ejerce los efectos farmacodinámicos.

Las principales drogas de este grupo son las siguientes :

Inorgánicos : nitrito de sodio y subnitrato de bismuto.

Orgánicos : nitrito de amilo, nitrito de octilo, nitroglicerina, nitrito de etilo, tetranitrato de eritritol, tetranitrato de pentaeritrol y hexanitrato de manitol. Teniendo en cuenta la rapidez de su acción y la duración de sus efectos se les puede dividir en : *nitritos de acción rápida*, como el nitrito de amilo y nitroglicerina; *nitritos de acción moderada*, como el tetranitrato de pentaeritrol, y *nitritos de acción lenta*, como el nitrito de sodio, tetranitrato de eritrol y hexanitrato de manitol.

Entre los nitratos, sólo los orgánicos tienen acción vasodilatadora. Siempre se ha creído que los nitratos orgánicos ejercen esta acción al descomponerse en el organismo y dejar nitritos en libertad, y que en última instancia éstos eran los que actuaban; pero se ha podido comprobar que los nitratos orgánicos ejercen su acción farmacológica antes de que la concentración de nitritos en el flúido extracelular alcance valores equiparables a los que se presentan con dosis terapéuticas de nitritos; además, la inyección endovenosa de nitratos produce caída de la presión arterial en el mismo lapso que cuando se inyectan los nitritos, es decir, en un período tan breve que resultaría insuficiente como para que el organismo realice la conversión de nitratos en nitritos. En consecuencia, hoy se acepta que los nitratos orgánicos ejercen su acción farmacológica independientemente y sin que sea preciso su conversión en nitritos. Con respecto al subnitrato de bismuto, después de su ingestión oral, este compuesto inorgánico insoluble es parcialmente transformado en nitrito en el tracto intestinal, por acción de bacterias reductoras como la Escherichia coli.

ACCIONES. — Las acciones más características de los nitritos son las que ejercen sobre el aparato cardiovascular :

Acción vasodilatadora. — Los nitritos dilatan las arteriolas, capilares y vénulas, aunque en realidad su acción es más intensa sobre el lecho vascular postarteriolar. Otros vasos también son dilatados pero en menor grado. Esta acción es directa e independiente de la inervación.

Los nitritos producen : a) *vasodilatación cutánea*, fenómeno que se observa claramente por el enrojecimiento de la cara que produce la inhalación de nitrito de amilo; b) *vasodilatación meníngea* con aumento de la presión endocraneana; c) *vasodilatación retineana* que se puede observar mediante el examen del fondo del ojo y la medida de la presión intraocular; es por esto que se debe tener cuidado al administrar nitritos a los enfermos con glaucoma. Además, como consecuencia de estos cambios, la agudeza visual puede disminuir transitoriamente y aun se pueden presentar alteraciones en la percepción de los colores; d) *vasodilatación esplácnica* que puede comprobarse en animales de laboratorio mediante la determinación pletismográfica del volumen de algunas vísceras como el bazo; e) *vasodilatación coronaria*, fenómeno que ha sido demostrado en segmentos de arteria coronaria, corazón aislado, corazón in situ y en la llamada preparación corazón-pulmón. El grado de dilatación coronaria que producen los nitritos depende del estado previo de dichas arterias. Si estos vasos están esclerosados, el efecto es poco intenso; en cambio, si las arterias son normales, la vasodilatación es completa.

Presión arterial. — Los nitritos bajan la presión arterial en grado que varía con la susceptibilidad del paciente, el nivel de presión previa, vía de administración, tipo de compuesto usado, dosis, etc. En las personas hipertensas

la intensidad y duración de la hipotensión es mayor que en las personas sanas. En general, el descenso de la presión sistólica es mayor que el de la diastólica.

En el tratamiento de la hipertensión arterial se prefieren los nitritos de acción lenta, debido a su acción prolongada. Su acción hipotensora es consecuencia de la vasodilatación periférica generalizada por relajación de la musculatura vascular. Este efecto se presenta aún después de la completa destrucción del neuroeje y no es abolida por la atropina ni por los simpaticolíticos.

Sobre el corazón. — Los nitritos no tienen acción directa sobre el corazón. El rendimiento cardíaco no es modificado en las personas normales, y disminuye muy ligeramente en las que sufren de hipertensión arterial.

La taquicardia que se presenta después de la administración de algunos nitritos, particularmente de la inhalación del nitrito de amilo, es un fenómeno compensatorio de carácter reflejo que se origina en el seno carotídeo. Este fenómeno puede ser inhibido por la atropinización o por vagotomía. Los pacientes en tratamiento crónico con estas drogas casi no presentan modificaciones en la frecuencia cardíaca ni en el electrocardiograma. La circulación del miocardio aumenta debido a vasodilatación coronaria.

Pero la administración de grandes dosis o a intervalos muy cortos puede disminuir la capacidad funcional del miocardio por deficiente irrigación como consecuencia de la marcada hipotensión y disminución del retorno venoso, pese a la simultánea vasodilatación coronaria.

Respiración. — La inhalación de nitrito de amilo aumenta transitoriamente la frecuencia y amplitud respiratorias.

Los músculos bronquiales son relajados en grado variable, por lo que se han usado estas drogas en el tratamiento sintomático del asma bronquial.

ABSORCIÓN, METABOLISMO, EXCRECIÓN Y DOSIS DE LOS PRINCIPALES NITRITOS — Debido a su gran volatilidad, el *nitrito de amilo* se administra exclusivamente por vía respiratoria. Viene envasado en ampollas de vidrio que contienen 0.2 cc. a 0.3 cc. que se pueden romper fácilmente en un pañuelo para su inhalación. Sus efectos aparecen entre los 30 y 60 segundos y duran de 5 a 10 minutos. El *nitrito de octilo* se parece mucho al de amilo. También se le administra por vía respiratoria a razón de 0.2 cc. por vez. La *nitroglicerina* es un flúido muy explosivo. Es absorbido por las membranas mucosas, piel y pulmones o por vía subcutánea, pero generalmente se le administra por vía oral en tabletas que contienen entre 0.3 y 1.2 mg. que se colocan debajo de la lengua, siendo fácilmente absorbidas.

El hexanitrato de manitol y el tetranitrato de eritritol también se dan por vía oral. Son lentamente absorbidas por la mucosa intestinal, lo cual explica en gran parte la aparición retardada y duración prolongada de sus efectos. Debido a su explosividad a la percusión, el tetranitrato de eritritol se mezcla en partes iguales con lactosa para formar tabletas que contienen 15 a 30 mg. de la droga. La dosis varía entre 15 y 60 mg. cada 4 a 6 horas.

El hexanitrato de manitol también es muy explosivo, por lo que se le mezcla con nueve partes de lactosa. Las tabletas contienen 16 ó 32 mg. de droga. La dosis es de 1 a 4 tablètas cada 4 a 6 horas. Sus efectos se inician a los10 ó 20 minutos y duran entre 4 y 5 horas.

El tetranitrato de pentaeritritol es un producto nuevo. Se le administra por vía oral en forma de tabletas que igualmente contienen lactosa. La dosis

varía entre 10 y 20 mg. cada 4 a 6 horas. Sus efectos son prolongados y su acción vasodilatadora coronaria muy potente. Parece que su margen de seguridad es más amplio que el de otros nitritos de acción prolongada.

Toxicidad. — Una de las más serias reacciones tóxicas que producen los nitritos, particularmente cuando se les usa a dosis altas, es la *metahemoglobinemia*, con la aparición de cianosis y de anemia funcional. No son raras las muertes que se han registrado por esta causa, particularmente en niños a quienes se les dio subnitrato de bismuto como antidiárrico, que como sabemos es parcialmente descompuesto por la flora intestinal, en especial por la E. coli dando lugar a la formación de nitritos. La intoxicación aguda puede ser rápidamente combatida con la inyección endovenosa de azul de metileno a la dosis de 1 a 2 mg. por kilogramo, y la simultánea inhalación de oxígeno.

Un accidente grave que puede producirse aún con dosis terapéuticas de nitritos es la llamada *crisis nitritoide*, cuyos síntomas más característicos son : náuseas, vómitos, sensación de debilidad, palidez, sudor frío, colapso, y a veces micción y defecación involuntarias. El tratamiento de este accidente consiste en facilitar el retorno venoso mediante procedimientos como colocar la cabeza del paciente a un nivel inferior al del cuerpo, movimientos de las extremidades, respiración artificial, inhalación de oxígeno, etc. En ciertos casos puede ser necesaria la transfusión sanguínea o la inyección de plasma o sus substitutos. La adrenalina y otros vasoconstrictores están contraindicados porque el colapso vascular no es causado por dilatación arteriolar sino por remanso de la sangre en los lechos vasculares postarteriolares. Más bien existe vasoconstricción arteriolar como un esfuerzo compensatorio para mantener la circulación. Así lo indica, entre otras cosas, el que la presión diastólica se mantenga más o menos a su nivel normal. Si se acentúa la constricción arteriolar mediante fármacos, se agrava el estado circulatorio porque disminuye el flujo sanguíneo y aumenta la anoxia tisular.

La administración prolongada de nitritos puede producir, además, alteraciones patológicas en el hígado, riñón y bazo, y aún en el corazón.

Otras reacciones desagradables que pueden producir los nitritos son ligera cefalea, aumento de la presión intraocular, particularmente en los pacientes con glaucoma, e igualmente aumento de la presión endocraneana.

Tolerancia e idiosincrasia. — En los tratamientos prolongados con nitritos es frecuente observar la aparición de tolerancia a la acción espasmolítica de estas drogas, es decir, que para mantener el efecto terapéutico es preciso incrementar paulatinamente la dosis, procedimiento que constituye un peligro porque puede dar lugar a reacciones tóxicas, en particular metahemoglobinemia.

La tolerancia es de carácter cruzado para todos los miembros de esta serie, pero felizmente desaparece después de 8 a 15 días de suspender su administración, siendo posible iniciar un nuevo tratamiento usando dosis bajas.

La tolerancia a los nitritos se presenta claramente en el personal de las fábricas de nitroglicerina que está en continuo contacto con este producto. Un reducido porcentaje de personas es idiosincrásico a los nitritos, en particular a la nitroglicerina. En ellas el síntoma más característico es el colapso cardiovascular.

Indicaciones terapéuticas. — Debido a su acción vasodilatadora coronaria, los nitritos son empleados en la angina de pecho ya sea profilácticamente

o para aliviar al paciente durante el ataque agudo, actuando en este último caso sólo los nitritos de efecto inmediato como el nitrito de amilo y la nitroglicerina. El nitrito de amilo tiene la desventaja de su olor fuerte y desagradable, de producir marcada vasodilatación de la cara y zumbido de oídos, y de que es preciso romper la ampolla para su inhalación. Por estas razones se le usa muy poco.

La nitroglicerina también es empleada en el diagnóstico diferencial entre el dolor de la angina de pecho y el del infarto del miocardio. El primero es aliviado por la nitroglicerina, no así el del infarto.

Los nitritos también son usados desde hace mucho tiempo en el tratamiento sintomático de la hipertensión esencial. En este caso se prefieren los nitritos de acción lenta. Pero si bien es cierto que dosis más o menos altas reducen temporalmente la presión arterial, los resultados que se obtienen son poco satisfactorios porque para mantener hipotensiones convenientes por tiempo prolongado es preciso la administración repetida de la droga, con la consiguiente aparición de fenómenos tóxicos.

Se les ha usado en el tratamiento de los ataques de asma bronquial, así como en ciertos casos de migraña. También son usados en la intoxicación por cianuros, debido a su capacidad de transformar la cianhemoglobina en cianmetahemoglobina que es casi atóxica.

Contraindicaciones. — Las contraindicaciones de los nitritos son escasas y más bien relativas que absolutas. Comprenden a los pacientes en la fase aguda del infarto del miocardio; anemia pronunciada; hipertensión endocraneana u ocular, y en las personas muy sensibles a la droga, en particular con tendencia al síncope.

RAUWOLFIA

La Rauwolfia serpentina es una apocinácea originaria de la India y países vecinos. Sus raíces han sido empleadas desde hace mucho tiempo por los naturales de esos países con los más diversos fines medicinales, especialmente para calmar la tensión nerviosa, en el tratamiento de la hipertensión arterial, epilepsia, "locura", como vermífugo, antipirético, antídoto en las mordeduras de serpientes, etc. En 1931 se aislaron varios alcaloides con efectos sobre el aparato cardiovascular. La mayoría de estos alcaloides son complejos heterocíclicos relacionados con la yohimbina, que según la procedencia de la planta y las condiciones de su cultivo, pueden alcanzar del 0.5 al 1.5% del peso de la raíz seca. Aun quedan por identificar, química y farmacológicamente, otras fracciones de la droga.

Debido a la variabilidad cuantitativa y cualitativa de los efectos de estos alcaloides es que los polvos de la raíz, así como las preparaciones de los alcaloides purificados, deben ser sometidos a biodosaje antes de su empleo terapéutico.

Acciones. — Aun falta mucho por estudiar sobre la farmacodinamia de la rauwolfia; sin embargo, ya se conoce bastante de sus acciones sobre el aparato cardiovascular y sistema nervioso central.

Los efectos sobre el aparato cardiovascular se presentan a dosis un tanto mayores que aquéllas que ya actúan sobre el sistema nervioso central. Estas acciones consisten principalmente en disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. (La bradicardia puede ser inhibida por la atropina, pero

la hipotensión no). La acción hipotensora es moderada y su mecanismo no está completamente aclarado. Se cree que el alcaloide actúa de preferencia sobre puntos centrales como el hipotálamo, incluyendo centros autónomos del sistema nervioso central que intervienen en la regulación de la presión arterial.

Los resultados más satisfactorios se obtienen en pacientes con hipertensiones lábiles acompañadas de taquicardia, y en cuya etiología figura el factor emocional. El efecto hipotensor aparece en el transcurso de 5 a 20 días, y desaparece entre el sexto y décimo día de suspendida la medicación. La acción bradicardizante es de gran utilidad en los pacientes en que se emplea la asociación rauwolfia - hidralazina, porque esta última droga a menudo produce taquicardia.

Los efectos sobre el sistema nervioso central se caracterizan por sedación, y en los animales de experimentación también hay disminución de la actividad motora, y si se emplean dosis elevadas se presenta sueño, hipotermia, coma y muerte, casi siempre debido a parálisis respiratoria. Felizmente existe un gran margen entre la dosis sedativa y la hipnótica.

La acción de la rauwolfia es de gran utilidad en pacientes hipertensos emotivos o nerviosos, en quienes produce sensación de tranquilidad, relajación y bienestar.

De otro lado, parece cierto el efecto anticonvulsivante que empíricamente se le ha atribuído a la rauwolfia, porque ha dado resultados alentadores en pacientes con gran mal epiléptico.

Pequeñas dosis pueden aumentar la amplitud respiratoria, pero grandes dosis más bien deprimen la frecuencia, amplitud y el volumen minuto respiratorios, pudiendo presentarse la muerte por estas causas.

En muchas personas, la temperatura disminuye, se produce miosis, aumenta el peristaltismo intestinal, secreción gástrica y lacrimal. A excepción del descenso térmico, estos efectos pueden ser bloqueados por la atropina.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, METABOLISMO Y ELIMINACIÓN. DOSIS. — *La rauwolfia* se administra por vía oral en forma de polvos de raíz, o de una mezcla de sus alcaloides parcialmente purificados, o su alcaloide simple la reserpina. Los polvos de raíz, preparación llamada *Raudixin*, se expende en tabletas entéricas de 50 y 100 mg.; la mezcla de alcaloides parcialmente purificados, *Alseroxylon* o *Rauwiloid*, en forma de tabletas de 2 mg.; y la *Reserpina*, Serpasil o Reserpoid, que es un alcaloide purificado, en tabletas de 0.1 y 0.25 mg.

La rauwolfia es absorbida en el tracto intestinal. Se precisa de un período de latencia de algunos días para la aparición de sus efectos, los que aumentan en intensidad hasta alcanzar su máximo, generalmente después de una semana, lo cual sugiere que la droga es fijada por algunos órganos o que es convertida en su forma activa por el organismo.

Actualmente se recomienda iniciar el tratamiento con 100 mg. de raudixin dos veces al día hasta alcanzar el máximo de 500 mg. al día, aunque en algunos casos se ha llegado a la dosis de 1 gramo diario. En el caso del rauwiloid es recomendable iniciar el tratamiento con 4 miligramos al día, e ir aumentando la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente. Por último, con la reserpina se recomienda iniciar el tratamiento con 0.5 a 1 mg. e ir aumentando gradualmente la dosis.

No obstante los importantes resultados que se obtienen con estas drogas tanto en el tratamiento de la hipertensión arterial como en el de algunos desórdenes mentales, su óptima dosificación es aún materia de estudio.

TOXICIDAD. — Los fenómenos desagradables que se presentan con dosis terapéuticas de rauwolfia son muy escasos y no revisten gravedad. Los más comunes son congestión nasal y efecto laxativo. A veces se presenta mareo, ligera cefalea, anorexia, náusea, laxitud, somnolencia, etc. Algunos pacientes en quienes se usó dosis elevadas presentaron pesadillas y estados de depresión ansiosa. Todos estos efectos indeseables desaparecen poco después de suprimir la administración de la droga.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — Actualmente se está usando intensivamente la rauwolfia en el tratamiento de la hipertensión arterial, la que desciende poco pero se consigue el alivio de síntomas como la cefalea, el mareo, la inapetencia e intranquilidad del paciente. Es por esto que se recomienda emplearla asociada a otras drogas hipotensoras como el hexametonium, veratrum, hidralazina, etc.

También se le está usando profusamente en Psiquiatría con resultados muy satisfactorios, particularmente en pacientes ansiosos o psiconeuróticos, en estado de tensión, y en la excitación alcohólica.

XANTINAS

Nos ocuparemos nuevamente, pero en forma breve, de las xantinas, haciendo especial referencia a su efecto vasodilatador.

Aunque con intensidad diferente, la cafeína, teobromina y teofilina actúan sobre el sistema nervioso central, diuresis, corazón, músculos esqueléticos y musculatura lisa de los vasos.

La cafeína es la xantina de acción neuroestimulante más potente; la teobromina tiene efecto más pronunciado sobre el músculo estriado, y la teofilina es más efectiva como diurético y vasodilatador. Nos ocuparemos especialmente de esta última droga.

MECANISMO DE ACCIÓN. — La teofilina produce vasodilatación generalizada por acción directa sobre la musculatura de los vasos. Este efecto comprende también a otros órganos de fibra lisa como los bronquios, uréteres, etc. Estimula el centro vagal y produce bradicardia. También estimula los centros vasoconstrictores, oponiéndose en cierto grado a la hipotensión arterial dependiente de la vasodilatación general. Estimula directamente el miocardio, acentuando su energía contráctil. Como resultado de estas opuestas y diversas acciones aumenta el volumen de expulsión y mejora la circulación coronaria, ya que estos vasos son directamente dilatados y no son afectados por la acción vasomotora central.

ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN. DOSIS. — La teofilina es fácilmente absorbida por vía oral o parenteral. Posiblemente en un 75% es transformada en úrea por el organismo, y el resto es eliminado sin modificación por la orina.

Los principales preparados de teofilina son : la *aminofilina* o teofilina-etileno-diamina que contiene del 70 al 80% de teofilina. Se le administra por vía oral a la dosis de 0.1 a 0.2 gr. dos o tres veces al día. Por vía intramuscular, con igual frecuencia, en ampollas de 0.48 gr., o por vía endovenosa en ampollas de 0.24 gr. diluída en solución glucosada y muy lentamente. También se le puede administrar por vía rectal en supositorios de 0.3 a 0.4 gr.

Indicaciones terapéuticas. — La teofilina, por sus propiedades diurética, vasodilatadora coronaria y broncorrelajadora, es empleada en el infarto del miocardio, en el asma bronquial y para estimular la diuresis en algunas enfermedades con edema y oliguria.

Toxicidad. — Las xantinas irritan la mucosa gástrica. Durante su uso prolongado pueden producir ardor epigástrico, náuseas y vómitos. En personas muy sensibles se puede presentar dolor retroesternal, palpitaciones, cefalea, mareo, nerviosidad, etc.

La inyección endovenosa rápida puede dar lugar a hipernea, náuseas, vómitos, gran caída de la presión arterial y aún la muerte.

PAPAVERINA

La papaverina es un alcaloide del opio que ya hemos estudiado con amplitud en el capítulo correspondiente. Ahora, nos referiremos exclusivamente a su acción vasodilatadora coronaria, la que ha sido demostrada tanto en el hombre como en animales de laboratorio.

La papaverina está indicada en las crisis anginosas producidas por espasmo coronario. Su efecto no es tan inmediato como el del nitrito de amilo o el de la nitroglicerina, pero en cambio tiene mayor duración.

Se le recomienda después de la fase aguda del infarto, para evitar el peligro del shock, a razón de 0.1 a 0.2 gr. cada tres o cuatro horas, por vía oral.

AVASINA.-

HIDRALAZINA O APRESOLINA

La hidralazina es una droga nueva de preparación sintética. Es un derivado de la Phtalazina.

Sus acciones más importantes se refieren al aparato cardiovascular. Otros efectos son mínimos e inconstantes.

La hidralazina disminuye la presión arterial sistémica, tanto en personas hipertensas como en las normotensas. Aumenta la frecuencia cardíaca y el volumen de expulsión, y disminuye la resistencia periférica. El efecto hipotensor parece ser de origen central, especialmente a nivel del cerebro medio, y no se presenta de inmediato. Aun después de la inyección endovenosa precisa de 10 a 20 minutos para ejercer su acción. Con la administración oral de dosis terapéuticas, el máximo efecto se presenta entre los treinta minutos y las dos horas, y su duración total varía entre 4 y 8 horas. Existen evidencias de que la hidralazina aumenta el flujo sanguíneo renal.

Absorción, metabolismo y excreción. Dosis. — La hidralazina se administra por vía oral y parenteral. Es fácilmente absorbida en el tracto intestinal; pero, como ya hemos dicho, aun cuando se le inyecte endovenosamente, sus efectos aparecen lentamente. La dosis a usar depende principalmente del tipo de reacción del sujeto al medicamento. Generalmente se emplean dosis de 25 a 200 miligramos, cuatro veces al día. Es recomendable empezar con dosis pequeñas e ir aumentándolas paulatinamente hasta alcanzar su máximo en 8 a 12 días. Se recomienda no sobrepasar 600 miligramos diarios, porque fácilmente producen reacciones indeseables. También se le administra por vía endovenosa o intramuscular a razón de 10 a 50 miligramos, cuatro veces al día, pero es recomendable el empleo de la vía oral tan luego como sea posible. Todavía no se conocen bien las modificaciones metabólicas que sufre la droga en el organismo.

Toxicidad. — No se han señalado muertes producidas por esta droga, pero durante los tratamientos prolongados es muy frecuente la aparición de reacciones desagradables como anorexia, náuseas, vómitos, congestión nasal, conjuntivitis, lagrimeo, diarrea, hipotensión postural, palpitaciones y cefalea. La taquicardia es un fenómeno que se presenta casi en todos los pacientes y en muchos llega a ser un síntoma desagradable. También, aunque con menos frecuencia, se presenta edema, mareo, dolores anginosos, artralgias, tremor de las extremidades, reacciones cutáneas de tipo alérgico, fiebre, hemorragia gastrointestinal, pancitopenia y episodios psicóticos agudos.

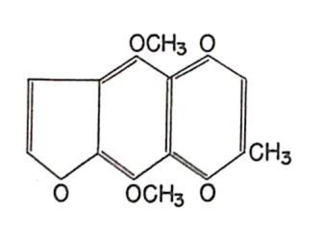
Se han constatado casos de artritis reumatoidea en el curso del tratamiento prolongado con dosis altas de esta droga. Afortunadamente el cuadro es reversible y desaparece con la suspensión de la medicación. En otros casos se registra un síndrome muy parecido al lupus eritematoso diseminado.

Aplicaciones terapéuticas. — El empleo principal de la hidralazina es en el tratamiento de la hipertensión arterial, pero su utilidad es limitada, pues sólo produce efectos significativos en el cincuenta por ciento de los casos, particularmente en la hipertensión arterial no complicada.

La presión diastólica es reducida en mayor proporción que la sistólica. Su efecto hipotensor se intensifica cuando se asocia a otras drogas como hexametonium, veratrum, etc. Se han registrado algunos casos de tolerancia a la droga.

KHELLINA O VISAMMINA

La khellina es una substancia activa aislada del fruto de la "Ammi visnaga", planta que crece en forma silvestre en los países del Medio Oriente, donde se le ha usado desde época muy antigua como diurético y en el tratamiento de los cólicos ureterales y vesiculares. En los últimos diez años se le ha estudiado química y farmacológicamente y se le ha ensayado en el asma bronquial y angina de pecho. El fruto del *Ammi visnaga*, conocido en arabe como "Khella" contiene tres principios llamados: Khellina o Visammina, Visnaga y Khellinina. El más importante es la khellina.



KHELLINA

Acciones. — Una propiedad muy importante de la khellina es su efecto relajador de la musculatura lisa en general, y en particular de las arterias coronarias; efecto que a igualdad de dosis es mayor y más duradero que el de la papaverina y teofilina, pero menos intenso aunque también más duradero que el de la nitroglicerina. La khellina relaja también la musculatura bronquial, pudiendo contrarrestar los accesos de asma experimental en el cuy. A dosis terapéuticas no modifica la presión arterial ni las propiedades del miocardio.

Absorción, metabolismo y excreción. dosis. — La khellina se administra por vía oral. Se le expende en forma de tabletas entéricas de 10, 20 y 50 mg. de la droga pura, o en tabletas de preparaciones impuras de la planta y que equivalen a 40 mg. de la khellina pura.

Es fácilmente absorbida en el tracto intestinal y lentamente destruída y eliminada, por lo que se pueden presentar fenómenos acumulativos. La dosis media es de 10 a 40 mg. cuatro veces al día, pero se recomienda empezar con dosis menores que se aumentan de acuerdo con la respuesta y susceptibilidad

del paciente. Por lo general, los beneficios demoran en aparecer y se requiere de 10 a 15 días para que el efecto de la droga alcance su máximo.

Toxicidad. — Las experiencias en animales de laboratorio demuestran que la droga es muy poco tóxica. Sin embargo, en su uso clínico se pueden presentar una serie de reacciones desagradables, siendo las más importantes las que se refieren al sistema nervioso central y al aparato gastrointestinal, tales como debilidad, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, constipación, depresión, insomnio, vértigo. Alrededor del 20 ó 30% de los pacientes no toleran bien la droga.

Aplicaciones terapéuticas. — Aunque con resultados inconstantes, la khellina se aplica principalmente como vasodilatador coronario en la profilaxia y tratamiento de los ataques de angina de pecho. También se le usa para calmar los accesos de asma bronquial, porque, pese a que sus efectos no aparecen de inmediato, son más duraderos que los de la adrenalina, efedrina y drogas relacionadas. También parece dar buenos resultados en la tos convulsiva.

TIOCIANATOS

Los tiocianatos, sulfocianatos y rodanatos fueron introducidos hace algunos años en el tratamiento de la hipertensión arterial, pero en la actualidad casi no se les usa debido a su elevada toxicidad y a las dificultades que presenta su manejo, pues es preciso controlar frecuentemente las concentraciones de droga en la sangre.

Acciones. — La acción más importante de los tiocianatos es su capacidad de reducir la presión arterial, pero dada la gran variedad de síntomas tóxicos que producen es de suponer que actúan sobre muchos órganos y sistemas. El mecanismo de su acción hipotensora sigue siendo desconocido.

Los tiocianatos influyen sobre el metabolismo del calcio y algunos pacientes pueden presentar osteoporosis y artralgias, aunque generalmente los niveles sanguíneos de calcio permanecen normales o ligeramente bajos. Estos fenómenos desaparecen al suprimir la droga.

Con cierta frecuencia aparecen fenómenos cutáneo-mucosos semejantes a los que se presentan con la administración de yoduros. También los tiocianatos tienen acción bociógena, pudiendo producir hiperplasia de la tiroides, disminución del metabolismo basal y otros síntomas de hipotiroidismo, tanto en el hombre como en animales de laboratorio. Este fenómeno se debe a que los tiocianatos reducen la fijación de yodo por la tiroides y a que en parte el yodo es incorporado a las proteínas, con lo que se deprime la formación de tiroxina y diyodotiroxina. Este síndrome puede ser prevenido y aun tratado con la administración adecuada de yodo.

Vías de administración y eliminación. Dosis. — Los tiocianatos se administran por vía oral en forma de sales de sodio, y más frecuentemente de potasio.

No existe una regla fija de dosificación, porque los niveles sanguíneos que produce una misma dosis varían mucho de individuo a individuo, lo cual parece depender de su velocidad de excreción. Por este motivo se precisa el control periódico de tiocianatos en la sangre. Generalmente se inicia el tratamiento con 0.10 gr. de tiocianato de sodio o potasio, dos o tres veces al día. La dosis de mantenimiento es extremadamente variable, pues mientras hay pacientes que sólo requieren 0.05 gr. al día, otros precisan 1.5 gr. Naturalmente que la

dosis exacta se establece de acuerdo con los niveles sanguíneos de la droga, procurando mantenerlos al principio entre 8 y 12mg.% y después de algunos meses entre 4 y 8 mg.% Concentraciones por encima de 14 mg. % fácilmente desarrollan fenómenos tóxicos. El tiocianato es excretado en parte por la orina, la saliva y lágrimas, pero esta eliminación es lenta e imposible de calcular, pudiendo presentarse fenómenos de acumulación en los tratamientos de larga duración.

TOXICIDAD. — Los efectos tóxicos de los tiocianatos son muchos y muy variados, alcanzando, en ciertos casos, graves proporciones. Muchos pacientes se quejan de debilidad, fatiga moderada, somnolencia, etc., que pueden desaparecer espontáneamente, pero que en algunos casos demandan la supresión del tratamiento. También se presenta con frecuencia cefalea, anorexia, ardor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea y manifestaciones cutáneas de tipo máculopapular. La intoxicación aguda se caracteriza por afasia, desorientación, colapso circulatorio, convulsiones y coma. Se han producido hepatitis, psicosis francas con hipotiroidismo, osteoporosis y artralgias. También se presentan neuritis periféricas, parestesias, disnea, palpitaciones, tromboflebitis, insomnio, alucinaciones, anorexia, anemia, depresión y caquexia. Concentraciones por encima de 20 mg. % pueden producir colapso, púrpura, psicosis, dermatitis exfoliativa casi siempre fatal y hemorragias intestinales. La mayor parte de estos síntomas desaparece con la suspensión de la droga. Sin embargo, han ocurrido muchas muertes en pacientes sometidos a tratamiento crónico con esta droga ; y, lo que es un tanto sorprendente, la muerte en algunos casos se produce dos o tres semanas después de suspender el tratamiento.

ALCALOIDES DEL VERATRUM

La medicina popular ha usado desde épocas remotas los extractos impuros de veratrum en el tratamiento de las más variadas dolencias.

Como alcaloides del veratrum se designa una serie de bases orgánicas procedentes de varios géneros, en especial del Veratrum, Zygadenus y Schoenocaulon, del grupo Veratrae y de la familia de las Liláceas.

El género Veratrum comprende las especies Veratrum album L. y Veratrum viridae Ait., oriundas de Europa y Norte América, respectivamente. Del género Zygadenus se conoce el Zygadenus venenosus Wats que crece en Siberia y Norte América, y del género Schoenocaulon se ha identificado la especie Schoenocaulon officinale que crece en México, Centro y Sud América, y que es popularmente conocida como cebadilla.

Recién en los últimos años se ha prestado especial atención a estos productos, habiéndose aislado más de veinte alcaloides que pueden ser divididos en dos grupos : uno que está integrado por una serie de ésteres de aminas terciarias y el otro que comprende aminas secundarias y sus glucósidos.

Por hidrólisis alcalina en alcohol los ésteres de las aminas terciarias dan lugar a substancias básicas o alcalinas y uno o más ácidos orgánicos. Así, el Veratrum viridae contiene los ésteres: Germitrina, Protoveratrina, Neogermitrina, Germidina, Neogermidina y Germerina. El Veratrum album contiene los ésteres Protoveratrina y Neogermitrina; y el S. Officinale los ésteres Veratridina y Cevadina.

Estos ésteres, por hidrólisis, dan lugar a : la Protoveratrina a Protoverina; la Germitrina, Neogermitrina, Germidina, Neogermidina y Germerina a la Germina; y, la Veratridina y la Cevadina a la Veracevina.

Con respecto a las aminas secundarias, en el Veratrum viradae y en el Veratrum album se han encontrado la Jervina y la Veratramina, y, en la forma de glucósidos, la Veratrosina y la Pseudojervina. La presencia de los alcaloides que integran los diferentes preparados del Veratrum varía mucho cualitativa y cuantitativamente según sea la materia prima de donde se les extraiga. Aun no han sido químicamente identificados todos sus principios activos.

Se han encontrado que la Protoveratrina en realidad consiste de dos alcaloides, A y B, que difieren en que el B contiene un átomo extra de oxígeno. Por hidrólisis, ambas dan Protoverina.

Acciones de los ésteres de las aminas terciarias. — Los efectos de los extractos de alcaloides de Veratrum, Zygadenus y Schoenocaulon son debidos a los ésteres de los alcaloides de las aminas terciarias. El estado de éster juega una función especial en la acción farmacológica. La hidrólisis elimina por completo algunas acciones y reduce considerablemente otras.

Aparato cardiovascular. — La acción de los alcaloides del Veratrum sobre el aparato cardiovascular es bastante compleja y no del todo esclarecida. Sus efectos varían según la dosis, vía de administración, especie animal, alcaloide que se use, etc. Por ejemplo, sobre el corazón aislado o sobre la preparación corazón, pulmón, producen efectos semejantes a los de los glucósidos digitálicos. Así, en el corazón insuficiente se puede apreciar que dosis pequeñas incrementan el inotropismo y la bradicardia, a la vez que reducen la hipertensión venosa en el circuito pulmonar y disminuyen el volumen diastólico del ventrículo derecho. Con dosis elevadas, se presentan irregularidades del ritmo y frecuencia, disturbios de la conducción, bloqueo, fibrilación ventricular, etc.

Los alcaloides del Veratrum descienden tanto la presión sistólica como la diastólica, siendo los más potentes los poliésteres germitrina, neogermitrina y protoveratrinas A y B.

La hipotensión va siempre acompañada de bradicardia, efecto que a su vez puede contribuir al descenso de la presión arterial; sin embargo, la hipotensión puede producirse aún en casos en que la bradicardia es muy moderada o no existe, siendo más bien el resultado de vasodilatación periférica y no consecuencia de la disminución del volumen de expulsión. La bradicardia puede ser inhibida por la atropina no así la hipotensión arterial. El mecanismo de la hipotensión producida por dosis pequeñas es de carácter reflejo y tiene su origen en diversas áreas localizadas principalmente en el corazón y pulmones (reflejo de Bezold). Los receptores del seno carotídeo y posiblemente el cuerpo carotídeo y centros bulbares pueden tener también función en este mecanismo reflejo. Existe la posibilidad de que hayan otras zonas reflexógenas, algunas de las cuales quizás están en el sistema nervioso central.

Durante la hipotensión arterial, los alcaloides del veratrum disminuyen la resistencia periférica incrementando la irrigación de las extremidades, hígado y riñones. Este efecto no se debe á acción directa de la droga sobre las paredes vasculares sino a inhibición refleja de los impulsos centrales vasoconstrictores.

Dosis suficientemente hipotensoras de alcaloides del veratrum disminuyen la frecuencia cardíaca. La intensidad de la bradicardia generalmente es proporcional a la dosis de droga. Cuando es producida por dosis pequeñas se debe a estimulación vagal de origen reflejo.

Respiración. — Dosis elevadas de estos alcaloides deprimen la respiración. En los animales de laboratorio intoxicados por veratrum la muerte se produce principalmente por parálisis respiratoria.

Efectos sobre los músculos esqueléticos. — El efecto de la veratrina sobre los nervios periféricos y músculos esqueléticos es conocido desde mediados del siglo pasado. Los alcaloides responsables son los ésteres veratridina y cevadina. Si se inyectan dosis adecuadas de estas drogas a un animal, principalmente a un sapo, y después se aisla un nervio motor, el músculo esquelético correspondiente no revelará ninguna anormalidad mientras se encuentre en reposo; pero al estimular al animal se produce una contracción muscular inmediata, de amplitud mayor que la normal, seguida de un período de relajación lento que puede durar 15, 20 o más segundos. Este efecto se produce en el mismo músculo, sin intervención de la inervación. Muchos productos completamente diferentes de los alcaloides del veratrum son capaces de producir este fenómeno que aun puede ocurrir en ausencia de agentes farmacológicos, como en la miotonía congénita. La quinina y la quinidina contrarrestan los efectos musculares de la veratrina.

Acción emética. — Todos los alcaloides del veratrum tienen efecto emético. Parece que esta acción no se debe a estímulo del centro emético, siendo posiblemente de origen reflejo con punto de partida en el ganglio nodoso o sus proximidades.

ACCIONES DE LAS AMINAS SECUNDARIAS. — Las aminas secundarias son la jervina y la veratramina. Su efecto hipotensor es muy inferior al de las terciarias. Producen bradicardia, pero por un mecanismo diferente al del cardiomoderador de las aminas terciarias. Las aminas secundarias son antagonistas de la acción cardioaceleradora de las aminas simpaticomiméticas. En el hombre, perro, gato y conejo, la veratramina estimula el sistema nervioso central pudiendo desencadenar convulsiones clónicas. La zona manejable de este alcaloide es tan pequeña que su uso en clínica resultaría muy peligroso.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y ELIMINACIÓN. DOSIS. — Los alcaloides del veratrum se administran por vía oral, subcutánea o intramuscular, pero para obtener efectos equiparables por vía oral deben darse dosis entre 5 y 20 veces mayores que las que se dan por vía intramuscular. Poco se conoce sobre su metabolismo y vías de eliminación.

En el mercado existen mezclas de alcaloides purificados para uso oral o parental. Tal es el caso del Alkavervir, producto comercial llamado Veriloid, que contiene los alcaloides del Veratrum viridae y que se usa a la dosis de 4 a 5 mg. tres veces al día por vía oral. Sin embargo, la dosis óptima debe determinarse en cada paciente de acuerdo con la respuesta terapéutica y la susceptibilidad individual. A esto se debe seguramente que en un buen porcentaje de pacientes los beneficios que produce sean limitados. Inclusive, algunos investigadores no encuentran diferencia entre los resultados obtenidos por la medicación oral con veratrum y la administración de simples placebos. Parece que mayores beneficios se alcanzan cuando se asocia el veratrum a otras drogas hipotensoras como el hexametonium, rauwolfia, etc. En cambio, en la hipertensión maligna y en las crisis hipertensivas graves, en las que se necesita actuar enérgicamente, la administración parenteral de los alcaloides del Veratrum produce efectos espectaculares.

El *Vergitryl* es una preparación de alcaloides del Veratrum viridae parcialmente purificados pero estandardizados biológicamente. Se expende en ta-

bletas de una unidad de actividad. La unidad más usada es la R.S.C. (unidad reflejo seno carotídeo). La dosis oral diaria varía entre una y quince tabletas.

La *Veralba* es una mezcla de las protoveratrinas A y B purificadas. Se le expende en tabletas de 0.2 y de 0.5 mg. La dosis inicial es de 0.5 mg. cuatro veces al día, lo que se modifica de acuerdo con la respuesta del paciente.

Toxicidad. — La zona manejable de los preparados del veratrum es muy estrecha. Sus alcaloides producen una serie de efectos indeseables que en la mayoría de los casos vienen a ser extensión del efecto farmacológico buscado. Los más frecuentes son náuseas y vómitos, que pueden obligar a suspender el tratamiento. Además, puede presentarse sialorrea, sabor desagradable en la boca, sensación de quemazón epigástrica y retroesternal, hipo, marcada diaforesis, hipotensión ortostática, visión borrosa, confusión mental, etc.

Las protoveratrinas A y B pueden producir irregularidades en el ritmo y frecuencia cardíacos. Se han observado casos de extrasístoles ventriculares y pulso bigeminado. En algunos casos se ha llegado hasta el bloqueo completo con la aparición de ritmo nodal. Dosis muy altas pueden producir también depresión respiratoria y broncoconstricción.

Los alcaloides del veratrum se emplean de preferencia en el tratamiento de la hipertensión arterial. Deben usarse con mucho cuidado en los enfermos de angina de pecho, trombosis coronaria, uremia, y en los pacientes en tratamiento con digital o quinidina. Se les contraindica en pacientes muy hipotensos, en el feocromocitoma, intoxicación digitálica, estrechamiento de la aorta, insuficiencia renal, síndrome de Adams Stokes, hiperexcitabilidad del seno carotídeo y aumento de la presión endocraneana no debida a hipertensión arterial.

HEXAMETONIUM

El hexametonium es una droga sintética que pertenece al grupo de los derivados del amonio cuaternario.

ACCIONES. — Al igual que otros compuestos de amonio cuaternario el hexametonium es un gangliopléjico; es decir, inhibe la transmisión de los influjos nerviosos a través de los ganglios simpáticos y parasimpáticos, por lo cual produce vasodilatación periférica e hipotensión arterial. El bloqueo de los impulsos parasimpáticos da lugar a pérdida del reflejo de acomodación y disminución de la motilidad gastrointestinal.

El hexametonium produce hipotensión postural por abolición de los mecanismos vasoconstrictores. Además, produce midriasis, visión borrosa, sequedad de la boca, náuseas, vómito, constipación, somnolencia, retención urinaria y disminución de la libido. La constipación y la retención urinaria pueden ser controladas con la administración de neostigmina.

El hexametonium es de utilidad en el tratamiento de determinados casos de hipertensión arterial. Es más efectivo para controlar los episodios severos que los casos de hipertensión leves. Se le puede asociar a otros hipotensores, especialmente a la hidralazina, con lo que se aprovecha los efectos aditivos de ambas drogas y se evita el peligro de dosis altas. También se le aplica como agente terapéutico y de diagnóstico en las enfermedades vasculares periféricas, como tromboangeítis y arteriosclerosis obliterante, enfermedad de Reynaud, embolismo arterial, gangrena diabética, etc.

Se le contraindica en la hipertensión severa acompañada de uremia, en la isquemia cerebral o del miocardio, en las encefalopatías y en la insuficiencia

renal, porque los pacientes que adolecen estas enfermedades soportan muy mal los descensos bruscos de la presión arterial.

Administración y dosis. — El hexametonium puede ser administrado por vía oral o parenteral. La absorción por vía digestiva es muy irregular. Para obtener iguales efectos se requieren dosis veinte veces mayores que la parenteral.

Al inicio del tratamiento es recomendable emplear dosis pequeñas que por vía oral varían entre 25 y 50 miligramos dos veces al día, y por vía intramuscular entre 5 a 20 miligramos. Luego se aumenta paulatinamente la dosis de acuerdo con las respuestas que se obtengan. En casos de hipertensión severa se ha llegado a dar hasta 2 gramos en 24 horas. Por vía inyectable es más factible la aparición de hipotensión postural. La inyección debe hacerse de preferencia intramuscularmente y con el paciente acostado, debiendo permanecer en tal posición cuando menos tres horas. La dosis por esta vía debe ser de 2.5 a 5 mg. al inicio, cantidad que se aumenta hasta encontrar los efectos deseados.

DERIVADOS HIDROGENADOS DEL CORNEZUELO DE CENTENO

En el capítulo dedicado al sistema nervioso vegetativo nos hemos ocupado con amplitud de los alcaloides del cornezuelo de centeno. Aquí sólo nos referiremos a los hidrogenados, teniendo en cuenta su aplicación en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Acciones. — Los alcaloides hidrogenados del cornezuelo producen: a) vasodilatación periférica al actuar directamente sobre la musculatura vascular, b) vasodilatación esplácnica por inhibición central del tono vasomotor, c) acciones antiadrenérgicas, y d) impiden la formación de estímulos cardíacos ectópicos, ejerciendo acción protectora contra las arritmias.

Debido a estas propiedades, dilatan los vasos, bajan la presión arterial elevada y resguardan al organismo de las crisis vasoconstrictoras e hipertensivas. Además, tienen la ventaja de no contraer las arterias coronarias, lo que permite su uso en los casos de hipertensión asociada a angina de pecho, y al igual que los alcaloides del veratrum bajan la presión arterial sin modificar, salvo incidentalmente, el volumen de expulsión del corazón.

Aplicaciones terapéuticas. — Ya hemos estudiado sus aplicaciones terapéuticas y desde entonces vimos que son de utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial y en ciertos trastornos vasculares periféricos. En el tratamiento de la hipertensión generalmente se les administra asociada a otros hipotensores.

Administración y dosis. — Estos alcaloides pueden ser administrados por vía oral, subcutánea e intramuscular. La vía endovenosa es muy peligrosa porque fácilmente puede desencadenar accidentes. La absorción por la mucosa sublingual es mejor que por vía intestinal. Se les emplea a la dosis de 1 a 2 mg. al día. Por vía gástrica se dan de 3 a 4 mg.; por vía subcutánea o intramuscular, de 0.1 a 0.6 mg. al día.

Cuando se emplean estas drogas es conveniente recordar su eliminación retardada y la posibilidad de aparición de síntomas tóxicos en el curso de tratamientos prolongados.

REFERENCIAS

ACIERNO, L.J. and R. GUBNER. Utility and limitations of intravenous quinidine in arrhythmias. Am. Heart Journ., 41, 733, 1951.

ANREP, G.V., BARSOUM, G.S. and M.R. KENAWY. The Pharmacological Actions of the crystalline principles of Ammi Visnaga Linn. Journ. Pharm. & Pharmacol., 1, 164, 1949.

ANREP, G.V., KENAWY, M.R. and S.G. BARSOUM. The coronary vasodilator action of Khellin. Am. Heart Journ., 37, 531, 1949.

BARKER, M.H. The blood cyanates in the treatment of hypertension. J.A.M.A., 106, 762, 1936.

BEST, M.M. Management of Khellin toxicity : effects of dosaje and purification. Am. Journ. Med. Scien , 224, 308, 1952.

BINDER, M.J. and L. ROSOVE. Paroxysmal ventricular tachycardia and fibrillation due to quinidine. Am. Journ. Med., 12, 491, 1952.

BLAINEY, J.D. Hexamethonium compounds in the treatment of hypertensión. Lancet., 1, 993, 1952.

BLOOMFIELD, R.A., RAPOPORT, B., MILNOR, J.P., LONG, W.K., MEBANE, J.G. and L.B. ELLIS. The effects of the cardiac glycosides upon the dynamics of the circulation in congestive heart failure I. Ouabain. Journ. Clin. Invest., 27, 588, 1948.

BLUMGART, H.L. The management of congestive heart failure. Circulation, 7, 127, 1953.

BORISON, H.L. and S.C. WANG. Physiology and Pharmacology of vomiting. Pharmacol Rev., 5, 193, 1953.

BOYER, N.H. Aminophylline and related xanthine derivatives. J.A.M.A., 122, 306, 1943.

BURWELL, W.B. and J.P. HENDRIX. Digitalis poisoning. Am. Journ. Med., 8, 640, 1950.

CASTRO DE LA MATA, R. Contribución al estudio de la acción taquifiláctica de los alcaloides del veratrum. Rev. Viernes Med., 7, 199, 1956.

CATTELL, M. and H. GOLD. The influence of digitalis glucosides on the force of contraction of mammalian cardiac muscle Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 62, 116, 1938.

COHEN, B.M. Digitalis poisoning and its. treatment. New England Journ. Med., 246, 225, 1952.

CROUCH, R.B., HEJTMANCIK, M.R. and G.R. HERMANN. A clinical evaluation of acetyl-digitoxin. Am. Heart. Journ., 51, 609. 1956.

CHEN, K.K. and F.G. HENDERSON. Pharmacology of sixty-four cardiac glycosides and aglycones. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 111, 365, 1954.

CHEN, K.K. and R.C. ANDERSON. Digitalis-like action of some new glycosides and esters of strophanthidin. Journ Pharmacol. & Exp. Therap., 90, 271, 1947.

DAWES, G.S. Experimental cardiac arrhytmias and quinidine-like drugs. Pharmacol. Rev., 4, 43, 1952.

DE GRAFF, A.C. Clinical conferences. Digitalis intoxication. Circulation, 9, 115, 1954.

DUSTAN, H.P., TAYLOR, R.D., CORCORAN, A.C. and I.H. PAGE. Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine treatment. J.A.M.A., 154, 23, 1954.

ELEK, S.R. and L.N. KATZ. Some clinical uses of papaverine in heart disease. J.A.M.A., 120, 434, 1942.

FERNANDEZ, E.E. Sobre algunos aspectos de la farmacología cardiovascular de la protoveratrina. Tesis doctoral, Facult. Medic. Univ. Nac. Mayor San Marcos, Lima, 1954.

FORD, R.V. and J.H. MOYER. Preliminary observations of rauwiloid-hexamethonium combined therapy of hypertension. Am. Heart. Journ., 46, 754, 1953.

FRIEDMAN, M., ST. GEORGE, S., BINE, R., Jr., and S.O. BYERS. The renal excretion of digitoxin in the acute and chronic cardiac patient. Circulation, 6, 853, 1952.

GOLDFORD, M., THORNE, M.C. and G.S. GRIFFITH. Clinical experience with acetyl-digitoxin : Preliminary report. Am. Journ. Med. Scien., 231, 186, 1956.

HARRIS, R. and R.R. DEL GIACCO. Gitalin therapy of congestive heart failure in the agred. Am. Heart Journ., 52, 300, 1956.

HEJTMANCIK, M.R. and G.R. HERRMANN. A clinical study of gitalin Arch. Int. Med., 90, 224, 1952.

HELLMAN, E. Allergy to procaineamide. J.A.M.A., 149, 1393, 1952.

HOOBLER. S.W. and A.S. DONTAS. Drug treatment of hypertensión. Pharmacol. Rev., 5. 135, 1953.

KAUNTZE, R. and J. TROUNCE. The hypotensive action of veriloid (veratrum viride) ; a clinical investigation. Lancet, 1, 549, 1951.

KAYDEN, H.J., STEELE, J.M., MARK, L.C. and B.B. BRODIE. The use of procaine amide in cardiac arrhythmias. Circulation, 4, 13, 1951.

KRANZ, J.C., Jr., CARR, C.J., FORMAN, S.E. and N. CONE. Alkyl nitrites. VI. A contribution to the mechanism of the action of organic nitrates. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 70, 323, 1940.

KRAYER, O. and R. MENDEZ. Studies on veratrum alkaloids. I. The action of veratrine upon the isolated mammalian heart. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 74, 350, 1942.

KRAYER, O., MOL, G.K. and R. MENDEZ. Studies on veratrum alkaloids. VI. Protoveratrine : its comparative toxicity and its circulatory action. Journ. Pharmacol & Exp. Therap., 82, 167, 1944.

KRAYER, O. and G.H. ACHESON. The pharmacology of the veratrum alkaloids. Physiol. Rev., 26, 383, 1946.

MARK, L.C., KAYDEN, H.J., STEELE. J.M., COOPER J.R., BERLIN, I., ROVENSTINE, E.A. and B.B. BRODIE. The physiological disposition and cardiac effects of procaine amide. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 102, 5, 1951.

MATTON, C. Action de la protovératrine sur les barorécepteurs du sinus carotidien du chien hypertendu. Arch. Int. Pharmacod. Thérap., 103, 13, 1955.

MC. MICHAEL, J. Pharmacology of the failing human heart. Brit. Med.Journ., 2, 927, 1948.

MENDEZ, R. and C. MENDEZ. The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 107, 24, 1953.

MILLER, H., NATHANSON, M.H. and G.C. GRIFFITH. Action of procaine amide in cardiac arrhythmias. J.A.M.A., 146, 1004, 1951

MOYER, J.H., FORD, F., DENNIS, E., CAPLOVITZ, C., HERSHBERGER, R., CONNER, P.K., KINARD, S. and R. MC. CONN. Drug Therapy (Mecamylamine) of Hypertension. A.M.A. Arch. Int. Med., 98, 187, 1956.

OKITA, T.G., TALSO, D.J., CURRY, J.H., Jr., SMITH, F.D. and E.M.K. GEILING. Metabolic fate of radioactive digitoxin in human subjects. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 115, 371, 1955.

PERRY, A.M. and H.A. SCHRSEDER. Syndrome simulating collagen disease caused by Hydralazine. J.A.M.A., 154, 670, 1950.

PLATT, R and S.W. STANBURY. Sympathectomy in hypertension. Lancet, 1, 651, 1950.

ROTHLIN, E. Conferencias de Farmacología pronunciadas en América Latina. El Ateneo, Buenos Aires, 1953.

ROTHLIN, E., BIRCHER, R. y W.R. SCHALCH. Farmacología de la Acetil-digitoxina. Extracto de : Journ. Suisse de Med., 83, 267, 1953.

RUSSEK H.I., URBACH, K.F., DOERNER. A.A. and B.L. ZOHMAN. Choice of a coronary vasodilator drug in Clinical practice. J.A.M.A.. 153, 207, 1953.

ST. GEORGE, S., BINE, R., Jr. and M. FRIEDMAN. Role of the liver in excretion and destruction of digitoxin. Circulation, 6, 661, 1952.

STOLL, A. The cardiac glycosides. The Pharmaceutical Press, Londres, 1937.

SWISS, E. D. and G.L. MAISON. The site of cardiovascular action of veratrum derivatives. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 105, 87, 1952.

VAKIL, R.J. A clinical trial of "Rauwolfia serpentina" in essential hypertension. Brit. Heart Journ., 11, 350, 1949.

WEDD, A.M. and H.A. BLAIR. Effect of digitoxin on contractility of ventricular muscle strips Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 68, 304, 1948.

WEGRIA, R. Pharmacology of the coronary circulation. Pharmacol. Rev., 3, 197, 1951.

WOLLENBERGER, A. The energy metabolism of the failing heart and the metabolic action of the cardiac glycosides. Pharmacol. Rev., 1, 311, 1949.

CAPITULO XII

AGUA Y ELECTROLITOS

El agua es uno de los componentes fundamentales de la célula viviente a tal punto que ésta puede ser considerada como una solución acuosa de coloides y cristaloides, rodeada de una membrana que protege su integridad y regula la difusión de las substancias entre sus medios interno y externo.

Distribución de los líquidos en el organismo. — En el hombre, el agua está distribuída en tres compartimientos : a) intracelular, representado por el agua que se encuentra en el interior de las células y que corresponde al 50% del peso corporal, y b) extracelular, que a su vez se divide en : intravascular que representa el 5% del peso corporal, e intersticial que representa el 15%. El agua que está sujeta a más variaciones es la intersticial, que siempre está tratando de corregir los desequilibrios que se producen en los otros compartimientos. Los diferentes compartimientos están separados por membranas semipermeables. Entre los compartimientos intravascular e intersticial se interpone la membrana capilar, y, entre los compartimientos intersticial e intracelular, la membrana celular.

La permeabilidad de la membrana capilar es en cierto modo selectiva; es relativamente impermeable a las proteínas plasmáticas, pero no así al agua, electrolitos y moléculas pequeñas. La presión oncótica de las proteínas presentes en la luz capilar arrastra a la circulación líquidos del espacio intersticial, oponiéndose a esta fuerza la presión hidrostática de los líquidos que circulan en la luz capilar.

Cuando aumenta la presión hidrostática capilar, o disminuye la presión oncótica (baja de proteínas), el líquido sale de los capilares y se acumula en el espacio intersticial, con la consiguiente formación de edema. Esto ocurre en los casos de descompensación cardíaca, obstrucciones venosas, proteinuria, insuficiencia hepática, deficiente ingestión de proteínas, etc.

El intercambio de flúidos entre los espacios intra y extracelular es más complejo, jugando función primordial la actividad metabólica de la célula. En el pasaje de líquidos entre los tres espacios señalados juega también papel preponderante la presión osmótica de los electrolitos; en condiciones normales los electrolitos están en equilibrio, de tal modo que no fuerzan el pasaje del agua de un compartimiento a otro, pero cuando se pierde agua o electrolitos de alguno de los compartimientos, es la presión osmótica la que toma la primacía en la redistribución del agua.

Balance acuoso

En el organismo, el agua circula continuamente en los tres espacios señalados y sale al exterior por el riñón, pulmón, piel, heces, etc. Esta pérdida

debe ser reemplazada por la ingesta, estableciéndose un equilibrio entre el agua ingerida y la eliminada. Para un hombre de 60 kilos, se establece la relación siguiente en 24 horas :

Ingresos. — Toda el agua que ingresa procede de la alimentación. Los líquidos aportan 800 a 1,500 cc., los sólidos llevan en su composición de 475 a 725 cc., y el metabolismo de los alimentos aporta 250 cc. más.

Pérdidas. — Por el riñón se pierden de 800 a 1,500 cc. diarios. Por las heces solamente 125 cc., y por el pulmón y la piel 600 a 850 cc. Esta última pérdida, que se llama perspiración o pérdida insensible, aumenta con el ejercicio, el sudor y la fiebre, representando cada grado de elevación térmica una pérdida mayor estimada en 500 cc.

Cuando la excreción del agua excede a la cantidad ingerida, como ocurre durante los vómitos, diarrea, sudor profuso, fístulas digestivas, etc., o en la ingesta deficiente, se establece un balance acuoso negativo y se produce la deshidratación.

La deshidratación trae consigo mayor concentración de los electrolitos del flúido intersticial y pasaje del agua endocelular al compartimiento intersticial. La falta de aporte de agua al riñón da lugar a disminución de la diuresis y acúmulo de metabolitos tóxicos en la sangre, fenómeno que frecuentemente se acompaña de falla circulatoria por anhidremia y depresión del sistema nervioso por deshidratación de las neuronas. Prácticamente no existe deshidratación pura, pues casi siempre va aparejada a disturbios en el equilibrio electrolítico.

La alteración opuesta o hiperhidratación es muy rara. Se presenta generalmente por exceso de administración de agua en los pacientes operados o como complicación en el tratamiento de la diabetes insípida con hormona antidiurética. La hiperhidratación se manifiesta por cefalea, visión borrosa y edema cerebral con todas sus consecuencias.

Administración de agua. — La administración de agua está indicada en los casos de deshidratación, particularmente cuando el desequilibrio electrolítico es mínimo, así como en los pacientes que por alguna causa estén impedidos de ingerirla (principalmente operados). Cuando la deshidratación se acompaña de gran desequilibrio electrolítico, debe hacerse el tratamiento simultáneo de ambos trastornos con soluciones que contengan dichos electrolitos.

El agua se administra únicamente por las vías oral o rectal, pero en la mayoría de las veces no se le puede administrar por estas vías y hay que inyectarla subcutánea o endovenosamente en forma de soluciones isotónicas. La vía subcutánea presenta el inconveniente de que la distensión de los tejidos y, en consecuencia el dolor, imposibilita la administración de grandes cantidades de líquidos (este inconveniente puede reducirse notablemente mediante el empleo de la hialuronidasa que permite una absorción más rápida de los líquidos) ; además, por esta vía no se pueden administrar soluciones de aminoácidos ni de glucosa. La vía endovenosa es la de utilización más frecuente; ofrece la ventaja de permitir rápida correción del desequilibrio electrolítico, descenso del volumen sanguíneo, etc. Sus inconvenientes son el peligro de infecciones y que la administración excesivamente rápida del líquido pueda producir insuficiencia cardíaca, etc.

Por vía endovenosa no se puede inyectar el agua sola, por la posibilidad de que produzca hemólisis. Debe administrarse bajo la forma de solución isotónica glucosada (glucosa al 5% en agua destilada), la cual ofrece una serie

de ventajas : la glucosa proporciona calorías, previene la ketosis y la depleción del glucogeno hepático, impide la pérdida de sodio y conserva al potasio en el compartimiento intracelular, disminuye el trabajo renal, pues al desviarse el metabolismo hacia los hidratos de carbono no se producen metabolitos tóxicos.

Equilibrio ácido-básico. — Los electrolitos disueltos en los líquidos del organismo juegan dos papeles fundamentales : intervienen en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico, actuando como aniones o como cationes y, además, cada uno de ellos tiene funciones especiales como veremos después.

Mencionaremos primero, muy brevemente, la regulación del equilibrio acido-básico y luego las funciones específicas de los electrolitos más importantes.

Los electrolitos en el organismo se mantienen en equilibrio. Los aniones y los cationes están en tal proporción que el pH fluctúa dentro de límites muy estrechos : el pH del plasma es de 7.3 a 7.5, siendo 7 y 7.8 los extremos compatibles con la vida. Se habla de alcalosis o de acidosis, cuando el pH tiende a desviarse de los valores normales; sin embargo, generalmente el pH se mantiene inalterable debido a la regulación efectuada principalmente por el riñón, los pulmones y los sistemas buffer del plasma.

Tipos de acidosis y alcalosis. — Se habla de acidosis o alcalosis *compensadas*, cuando a pesar de haber déficit o exceso de iones ácidos o alcalinos el pH se mantiene normal, y, de acidosis y alcalosis *descompensadas* cuando el pH se desvía de los valores normales.

En las acidosis o alcalosis respiratorias o gaseosas el desequilibrio se debe a aumento o disminución del contenido de CO_2 sanguíneo, por disturbios respiratorios. En contraposición a ellas, existen las acidosis y alcalosis fijas o metabólicas, cuando la alteración se debe a variaciones de los electrolitos que no son eliminados por la respiración. Ambos tipos de disturbios pueden ser, a su vez, compensados o descompensados.

Acidosis respiratoria. — Se presenta cuando hay déficit respiratorio de tal modo que se acumula CO_2 en el plasma. Se le observa en las intoxicaciones del centro respiratorio, en las afecciones cardíacas descompensadas, la neumonía, etc. Este desequilibrio se compensa con la aceleración de la respiración y la excreción de ácidos por la orina, combinados con amoníaco principalmente.

Alcalosis respiratoria. — Se presenta en los casos de respiración exagerada, como ocurre en las grandes alturas, en la hiperpnea febril, en el llanto prolongado, etc. Si el pH se eleva demasiado aparece tetania. La compensación se produce por disminución de la acidez urinaria y eliminación de álcalis por la orina.

Acidosis fija o metabólica. — Se presenta por pérdida exagerada de cationes, de sodio principalmente, como ocurre en las diarreas, o por el aumento de metabolitos ácidos no volátiles como ocurre en el coma diabético, que es el caso más típico. La compensación se hace por el aumento de la frecuencia respiratoria, tendiendo a disminuir el CO_2; por la excreción de metabolismos ácidos por la orina, con formación de amoníaco, y, probablemente por pasaje de ácidos de la sangre a los tejidos.

Alcalosis fija o metabólica. — Se presenta cuando aumentan los cationes del plasma, principalmente bajo la forma de bicarbonatos, cuando hay exagerado consumo de éstos, o por pérdida de aniones como ocurre en los vómitos incoercibles en que se pierde Cl. Se compensa por disminución de la ventilación pulmonar y la eliminación de bicarbonatos y fosfatos alcalinos por la orina.

PRINCIPALES ELECTROLITOS

Los electrolitos no están distribuídos uniformemente en los flúidos del organismo. En el líquido intracelular predominan el potasio y los fosfatos, y en el extracelular, el sodio y el cloro.

En el plasma y en el líquido intracelular, los electrolitos se distribuyen de la siguiente manera :

PLASMA			LIQUIDO INTRACELULAR		
CATIONES (*bases*)		ANIONES (*ácidos*)	CATIONES (*bases*)		ANIONES (*ácidos*)
Na	142	27 HCO_3	Na	13	10 HCO_3
K	5	103 Cl	K	140	3 Cl
Ca	5	2 HPO_4	Ca	0	100 HPO_4
		1 SO_4			20 SO_4
Mg	3	6 Ac. orgánicos	Mg	45	
		16 Proteínas			65 Prot.
	155	155		198	198

Las cifras están expresadas en miliequivalentes por litro.

SODIO

El sodio se absorbe por el tracto digestivo principalmente en forma de cloruro y se distribuye rápidamente por los líquidos del organismo, predominando en el compartimiento extracelular. El bicarbonato y el fosfato ácido de sodio juegan papel importante como portadores de CO_2 para que el riñón contribuya al mantenimiento del balance ácido-básico. El sodio, como catión, cumple un rol esencial en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico, y, como sal sódica, sirve para mantener el equilibrio de la presión osmótica extracelular. Su déficit en el organismo produce graves trastornos que se asemejan a los de la insuficiencia suprarrenal, síndrome en el que existe pérdida de este catión.

Su descenso se acompaña de disminución de líquido extracelular con salida de potasio de la célula como mecanismo compensatorio del desequilibrio osmótico, es decir, se produce rápidamente una deshidratación secundaria severa con anuria y uremia, hipotensión acentuada y falla cardíaca.

El sodio se pierde por distintas vías; así, en las diarreas se elimina por el tracto intestinal, y por la piel cuando existe sudoración excesiva. En los casos de ketosis y acidosis, como mecanismo compensador se elimina por el riñón combinado con los ácidos. Además, se pierde en la insuficiencia suprarrenal y en las hemorragias profusas. Clínicamente, una ligera pérdida de sodio se acompaña de adinamia, astenia e hipotensión postural. Con las pérdidas moderadas se acentúan los síntomas, presentándose vértigos e hipotensión severa. Una gran pérdida de sodio se acompaña de apatía, estupor, hipotensión severa, náuseas y vómitos, íleo paralítico, uremia, etc., pudiendo llegar al coma y a la muerte.

El exceso de sodio en el organismo produce síntomas semejantes a los de la hiperfunción suprarrenal. Se presenta plétora sanguínea, congestión venosa y edema agudo del pulmón. Las alteraciones del sodio en la sangre siempre

se acompañan de disturbios en el intercambio acuoso, alteraciones de otros electrolitos y desequilibrio ácido-básico. Por esta razón, nos referiremos en el tratamiento de estos desórdenes tanto al sodio como a los otros electrolitos.

POTASIO

El potasio es el catión más importante de las células del organismo; ningún otro ion puede reemplazarlo en este sentido. Su concentración en el plasma y otros flúidos extracelulares en baja. Los animales en crecimiento deben encontrarse constantemente en balance positivo de potasio para formar nuevos tejidos de composición electrolítica normal.

El potasio es fácilmente absorbido por vía oral y parenteral; las secreciones gástrica e intestinal lo contienen en mayor proporción que los flúidos extracelulares. Su distribución es muy compleja, no habiéndose podido determinar todavía íntegramente. Se almacena en todas las células, particularmente en las del hígado, músculos esqueléticos y corazón. Es excretado principalmente por la orina y gran parte del potasio filtrado por los glomérulos es reabsorbido por los túbuli. Su excreción renal es regulada por la cantidad de agua y por la actividad de las glándulas suprarrenales. También el metabolismo celular interviene en la distribución del potasio. La formación de glucógeno y de proteínas da lugar a disminución de potasio sérico y aumento de potasio intracelular. El fenómeno inverso provoca también cambios opuestos en la distribución del potasio, es decir, durante el anabolismo el potasio se acumula en las células y durante el catabolismo parte del potasio celular pasa al plasma.

Pese a que el potasio está en muy pequeña proporción en el flúido extracelular, las variaciones mínimas de su concentración se acompañan de grandes trastornos que pueden producir la muerte. La inyección endovenosa de potasio produce efectos parecidos a los de la inyección de adrenalina, y por acción de esta última substancia se puede comprobar aumento de potasio circulante. Interviene en la actividad de los músculos y de las sinapsis. Su administración mejora los síntomas de la miastenia gravis y empeora los de la miotonía congénita. Interviene también en la actividad cardíaca. Actúa como antagonista de los glucósidos tonicardíacos, por lo que se le emplea en el tratamiento de la intoxicación digitálica. Su disminución en el plasma puede provocar paro cardíaco en sístole, y, a la inversa, su aumento en la sangre, paro cardíaco en diástole.

La concentración de potasio circulante no es índice de la cantidad de potasio intracelular, el cual puede estar disminuído con gran aumento del potasio sanguíneo, siendo frecuente también el fenómeno inverso. Es por esto que clínicamente es muy difícil determinar las alteraciones del potasio, las cuales, de otro lado, nunca se presentan aisladas sino acompañadas de disturbios del equilibrio hídrico o del sodio y la regulación ácido-básica.

Se puede reconocer la hipopotasemia por la presencia de letargo e irritabilidad, debilidad muscular con contracturas fibrilares y a veces tetania, distensión abdominal, y a veces delirio. La hiperpotasemia produce parestesias, parálisis fláccida, confusión mental, sudor frío y colapso vascular periférico. Al electrocardiograma las modificaciones son más constantes; la hipopotasemia produce depresión de la onda T, del segmento ST, aparición de la onda T-U y a veces inversión de T. El espacio QT aumenta. El aumento de potasio sérico produce elevación de la onda T la cual se hace "picuda", depresión de RST y alargamiento de TR. Además, hay taquicardia ventricular.

El cloruro de potasio se emplea a la dosis de 2 a 5 gramos por vía oral para el tratamiento de la parálisis familiar periódica y de las arritmias cardíacas producidas por la digital. Más adelante veremos en qué forma se emplea en la hipopotasemia.

Otros electrolitos

Además de los electrolitos que hemos visto existen otros, que si bien no intervienen de modo primordial en los equilibrios osmótico y ácido-básico, tienen funciones fisiológicas de gran importancia. Los revisaremos brevemente.

CALCIO

El calcio es indispensable para el funcionamiento normal de los tejidos de todos los mamíferos. Es el mineral que en mayor cantidad existe en el organismo. Casi el 2% del peso corporal corresponde al calcio. Se le encuentra de preferencia en los huesos y en el flúido extracelular. Es necesario en el mecanismo de coagulación de la sangre, para el normal funcionamiento cardíaco y de los sistemas nerviosos central y vegetativo, así como para la constitución ósea y el mantenimiento de la permeabilidad normal de las células y capilares.

El organismo adulto precisa diariamente de 10 miligramos de calcio por kilo de peso; los niños en crecimiento necesitan de 50 a 60 miligramos por kilo al día. Durante el embarazo y la lactancia también aumentan los requerimientos. Solamente el calcio en forma iónica es fisiológicamente activo.

El calcio es absorbido en la parte superior del tracto intestinal y es excretado por las heces y orina. La vitamina D es indispensable en el proceso de su absorción, fenómeno que además resulta favorecido por la reacción ácida del intestino, ya que en tales condiciones se facilita la solubilidad de sus sales. De otro lado, la absorción resulta dificultada por la presencia de oxalatos y de fosfatos en los alimentos, lo mismo que por el ácido fítico contenido en los cereales. La cantidad de calcio que se absorbe en el intestino, depende también de la motilidad intestinal, de la presencia de ácidos grasos, fosfatos y otros elementos. Aproximadamente una cuarta parte del calcio ingerido es excretado por la orina y el resto por las heces.

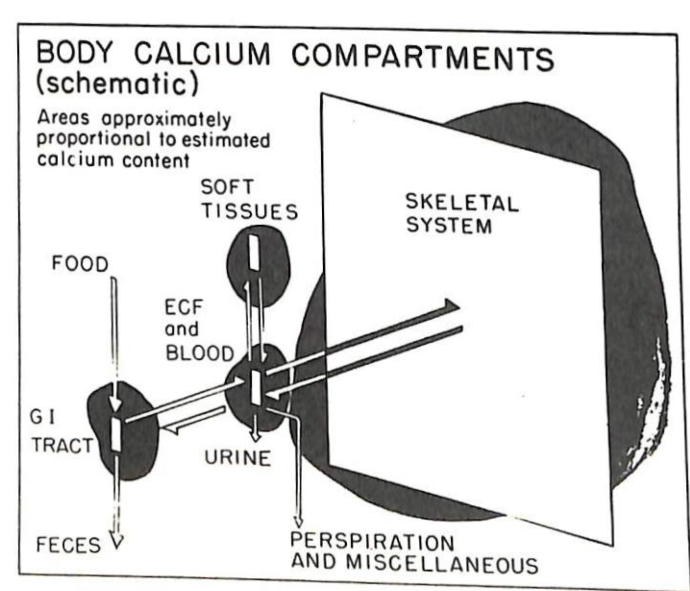


Fig. Nº 26. — REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA DISTRIBUCION DEL CALCIO EN EL ORGANISMO. (Ann. New York Acad. Scien., 64, 314, 1956. F. Bronner and R.S. Harris. Cortesía de autores y editores).

El moderado aumento de calcio extracelular casi no modifica las funciones del sistema nervioso central, pero la marcada disminución conduce a un estado tetánico caracterizado por espasmo carpopedal, laringoespasmo y convulsiones. También es afectado el músculo liso presentándose espasmos gastrointestinales, del esófago, vejiga y bronquios. La integridad funcional de la unión neuromuscular parece ser la primera afectada por la hipocalcemia. Tanto la deficiencia como el exceso de calcio alteran las funciones del miocardio. Existe antagonismo funcional entre el calcio y el potasio, de tal modo que cuando falta calcio se intensifican los efectos del potasio y el corazón puede paralizarse en diástole. Por el contrario, un exceso de calcio conduce al paro en sístole. En algunos aspectos, la acción cardíaca del calcio se parece a la de la digital. En el hipoparatiroidismo se presenta una marcada disminución de la tasa de calcio en la sangre, lo que puede dar lugar al síndrome tetánico descrito. Al contrario, en el hiperparatiroidismo existe hipercalcemia. La deficiencia de calcio se presenta principalmente en la avitaminosis D, lo que conduce al raquitismo en los niños o a la osteomalacia en los adultos.

Las sales de calcio tienen amplio empleo en terapéutica. El gluconato de calcio en solución al 10% se emplea por vía endovenosa en el tratamiento de la tetania. Se le utiliza también en algunos tipos de alergia, aprovechando el rol que juega en la permeabilidad de los capilares.

Está contraindicado durante el tratamiento con la digital, pues acentúa el efecto tóxico de ésta, pudiendo provocar paro cardíaco. El cloruro de calcio, además, es diurético acidificante. El carbonato de calcio administrado por vía oral actúa como antiácido, por lo que se le emplea para contrarrestar la hiperacidez gástrica.

A pesar de que interviene en la coagulación de la sangre, no se le emplea para corregir disturbios de la coagulación, pues un descenso de calcio sanguíneo que llegue a interferir la coagulación es incompatible con la vida.

MAGNESIO

El magnesio es indispensable para la integridad funcional del sistema neuromuscular y juega función importante en muchos sistemas enzimáticos, siendo esencial por ejemplo en la actividad de la fosfatasa y fosforilasa. En la clorofila cumple la misma función que el hierro en la hemoglobina. El magnesio almacenado en el esqueleto abastece en caso necesario las demandas de este ion por los tejidos.

Es absorbido difícilmente por el tracto gastrointestinal y es excretado principalmente por la orina. Los factores que afectan su absorción son los mismos que comprometen la del calcio. La ingestión del magnesio no solamente aumenta la excreción total del calcio sino que también aumenta la fracción urinaria del calcio excretado.

Las soluciones hipertónicas de sulfato o de citrato de magnesio no son absorbidas en el tracto gastrointestinal y en tales condiciones actúan como catárticos. Las sales básicas de magnesio son antiácidas, por lo que se les usa para neutralizar la hipersecreción gástrica.

La administración parenteral de grandes cantidades de sales de magnesio deprime notablemente el sistema nervioso central y la unión neuromuscular. La depresión central puede llegar al grado de la que se presenta en la anestesia general y en algunos casos producir la muerte por parálisis del centro respiratorio.

Altas concentraciones de magnesio en la sangre bloquean la contracción muscular que provoca la estimulación eléctrica de los nervios motores, así como la acetilcolina y prostigmina. Periféricamente, tiene acción parecida a la del curare.

El sistema nervioso central es afectado en todas sus partes. La inyección endovenosa de magnesio produce, además, caída de la presión arterial, depresión y aún paro respiratorio. El calcio antagoniza su efecto depresor, de tal manera que un animal anestesiado por la inyección de magnesio retorna a la vigilia y se muestra completamente normal después de algunos segundos de la inyección endovenosa de calcio. No existe una explicación satisfactoria de este fenómeno.

El magnesio produce vasodilatación periférica. Tiene acción antiespasmódica discreta sobre la musculatura lisa. El útero también es relajado, particularmente cuando se encuentra en tetanización.

El magnesio es usado como catártico, antiácido, colagogo, y como neurodepresor en ciertos síndromes convulsivos, especialmente en la eclampsia, donde se le emplea en solución al 33% por vía intramuscular.

BARIO

El bario es el más tóxico de los metales alcalinotérreos. Su absorción por vía oral es muy difícil, pero cuando es absorbido estimula poderosamente los músculos lisos y estriados dando lugar a contracciones gastrointestinales que se traducen por vómito, diarrea y hemorragia. Produce broncoconstricción y estimula intensamente el miocardio; da lugar a hipertensión por marcada constricción de la musculatura arterial, y aun puede producir la muerte por parálisis cardíaca en sístole.

Las sales solubles de bario, como el sulfato, son usadas en Radiología gastrointestinal como medio opaco de contraste.

AMONIO

El ion amonio juega papel importante en el organismo. Está íntimamente relacionado con la regulación renal del balance ácido-básico. Estimula los centros vasomotores y respiratorio, pero en altas concentraciones produce convulsiones y paro respiratorio. En algunos casos de intoxicación por amonio la presión arterial se eleva, debido a constricción de las arteriolas periféricas por estímulo de los centros vasomotores. Las sales de amonio tienen una débil acción curárica.

El cloruro de amonio produce acidosis metabólica y penetra con gran facilidad a las células del organismo. Se le usa en Medicina como expectorante y diurético, y en el tratamiento de la alcalosis metabólica.

Parte del amonio es excretada sin cambio por la orina y parte transformada en úrea. Este fenómeno tiene lugar principalmente en el hígado.

FOSFATOS

El ion fosfato cumple un gran número de funciones importantes en el organismo relacionadas con el metabolismo del calcio y de los hidratos de carbono. Interviene en el proceso de osificación y regulación del balance ácido-básico por el riñón, como componente de sistemas enzimáticos, grasas, carbohidratos y otros elementos con los que forma ésteres fosfóricos.

El organismo adulto normal precisa de un gramo diario de fosfato, pero en la alimentación normal existe mayor cantidad.

Los fosfatos son lentamente absorbidos en el tracto intestinal. El exceso de calcio en el intestino interfiere su absorción porque forma fosfato de calcio, que es insoluble. Las sales de aluminio también reducen su absorción porque los precipitan; en cambio, la reacción ácida en el duodeno facilita el fenómeno de absorción. Lo mismo que ocurre con respecto al calcio.

Los fosfatos se encuentran en la sangre en forma de iones dibásicos y monobásicos, en proporciones que dependen del pH de la sangre. A un pH de 7.4 el 80% se encuentra en forma básica.

Su eliminación tiene lugar principalmente por la orina. La hormona paratiroidea intensifica su excreción, lo que se considera debido a disminución de la reabsorción tubular.

El raquitismo está asociado frecuentemente a una anormalidad en el metabolismo de los fosfatos. La vitamina D aumenta la reabsorción tubular de estos iones.

Ha sido creencia muy difundida, que lamentablemente aun no ha desaparecido, que los fosfatos orgánicos son más fácilmente asimilados que los inorgánicos. Pero está demostrado que el organismo puede aprovechar perfectamente la forma inorgánica para la elaboración de complejos moleculares orgánicos. Lo mismo ocurre con respecto al hierro inorgánico en la formación de hemoglobina. Además, la presencia de elevadas cantidades de fósforo en el tejido nervioso es la causa de que erróneamente se considere a los fosfatos como muy buenos tónicos del sistema nervioso y que existan en el mercado muchos preparados a base de fosfatos orgánicos que lamentablemente no cumplen tal función.

El fósforo elemental no tiene aplicación terapéutica, pero es de gran interés por las intoxicaciones crónicas y agudas que produce. El llamado fósforo rojo no es tóxico porque es insoluble y no volátil. En cambio, el fósforo amarillo forma soluciones coloidales en agua y es volátil. Bastan de 50 a 80 mg. de fósforo amarillo para producir la muerte de una persona adulta.

Las intoxicaciones industriales por fósforo no son raras. Entre los niños también se ha producido gran número de intoxicaciones por la ingestión de cerillas o de rodenticidas preparados a base de fósforo. Su absorción intestinal es lenta, lo que en algunos casos permite desalojarlo del estómago, por lo menos en parte, mediante el empleo inmediato de eméticos o lavado gástrico.

Los síntomas de la intoxicación por fósforo son : aliento con olor a ajos, dolor gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea, etc. El paciente puede morir en shock o presentar los síntomas después de uno a tres días en que aparecen náuseas y vómitos sanguinolentos, degeneración hepática y compromiso cardiorrenal. Son frecuentes las petequias y zonas de equímosis, las que se deben a alteraciones del tiempo de coagulación sanguínea y daño de las paredes vasculares.

La continua absorción de pequeñas cantidades de fósforo conduce a la intoxicación crónica que se caracteriza por necrosis de los huesos, particularmente los maxilares, cirrosis hepática y lesión renal.

El tratamiento de la intoxicación aguda debe hacerse a base de lavado gástrico; ingestión de 250 cc. de sulfato de cobre en solución al uno por mil, que actúa como antídoto al reaccionar con el fósforo y formar fosfato de cobre que es insoluble; la ingestión de sulfato de magnesia que actúa catárticamente facilitando la expulsión del fósforo no absorbido; el empleo de medidas au-

xiliares como reposo, calor, etc. Además, se debe prevenir la aparición del shock y acidosis administrando cantidades suficientes de flúidos y electrolitos, dieta rica en calcio, proteínas y carbohidratos.

Se usa el fósforo radioactivo para el tratamiento de policitemias y leucemias.

OXALATOS

El ion oxalato es altamente tóxico porque precipita el calcio de los tejidos. La inyección endovenosa de este ion a perros o conejos estimula de inicio los centros bulbares y acelera la respiración, a la vez que produce muy discreta elevación de la presión arterial, pero poco después la respiración se hace lenta y difícil, la presión arterial desciende y el animal entra en coma. y muere. Su antídoto es el calcio con el que forma un precipitado.

Cuando se le administra pór vía oral, y no en muy altas proporciones, es casi totalmente eliminado por la orina en forma de oxalato de calcio, produciendo albuminuria y en algunos casos hasta la muerte por obstrucción de la luz tubular renal que provocan sus cristales. Los oxalatos no tienen aplicación terapéutica sino como anticoagulantes en el laboratorio.

YODO

El yodo es fácilmente absorbido en el tracto gastrointestinal, donde previamente se convierte en yoduro.

El yoduro es excretado principalmente por la orina, y en cantidades muy pequeñas, al igual que los bromuros y cloruros, por las glándulas salivales, sudoríparas, gástricas, etc. El yodo inorgánico es utilizado por la glándula tiroides para la formación de la tiroglobulina.

En condiciones normales, sólo muy pequeñas cantidades de yodo se encuentran en los flúidos del organismo, tanto en forma de yodo orgánico como de yodo orgánicamente ligado. Esta última fracción ocupa el 80 %.

Existe una barrera natural para el pasaje del yodo del plasma al líquido céfalorraquídeo, de tal manera que aunque se encuentre altamente concentrado en el plasma, el aumento de su concentración en el líquido céfalorraquídeo sería insignificante.

Las acciones de los yoduros son muy escasas e inespecíficas, aun cuando se inyecten endovenosamente en dosis apreciables. Por vía oral pueden producir irritación gástrica e intestinal.

El yodo que ingresa al organismo es en parte atrapado por la glándula tiroides a la que estímula, lo que se evidencia por cambios histológicos; pero en el hipertiroidismo más bien reduce la actividad tiroidea, mediante un mecanismo no esclarecido todavía. Ultimamente se está usando con este fin el yodo radioactivo, ya que este metal tiene afinidad por la tiroides y en ella se concentra, y sus radiaciones producen los mismos efectos destructivos sobre esta glándula que los que se obtienen por radiación externa.

TOXICIDAD. — La intoxicación aguda por una dosis única de yoduro es rara. Los síntomas más importantes son edema angioneurótico y edema de la laringe. En los pacientes en que es preciso el empleo de yodo por vía endovenosa se aconseja practicar primeramente una prueba de sensibilidad a esta drcga.

El yodismo, o sea la intoxicación crónica, se caracteriza por sabor metálico en la boca, sialorrea, o irritación de las glándulas por las que es eliminado, lo que da lugar a conjuntivitis, catarro bronquial y nasal. Además, el paciente se queja de cefalea debida a inflamación de los senos paranasales. También son frecuentes los disturbios gastrointestinales y erupciones cutáneas de carácter acneiforme que pueden simular muchas enfermedades cutáneas, pero la forma más común es la de placas eritematosas o erupciones papulares que pueden transformarse en fístulas.

El uso crónico de yoduros, puede conducir a depresión y caquexia. La sintomatología desaparece pocos días después de cesar la administración de yodo, pero además de esta medida debe administrarse abundantes flúidos y cloruro de sodio para facilitar la eliminación.

Preparados de yodo. — Los preparados de yodo de uso médico son : a) yoduros inorgánicos, como los de sodio o potasio, b) los yoduros orgánicos que liberan yodo, y que generalmente son preparados de yodo unido a proteínas, aceites, ácidos grasos, etc. y que tienen la ventaja de actuar por períodos largos, ya que el yodo es puesto lentamente en libertad. Además son menos irritantes que los inorgánicos, y c) por último, existen preparados de yodo que se usan exclusivamente como medios de contraste en Radiología.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — El yodo y los yoduros han sido empleados en gran número de enfermedades de la más variada etiología. En la actualidad se les usa solamente como desinfectantes locales, en el hipertiroidismo, en la profilaxia del bocio, como expectorantes, aunque no son recomendables en la tos de la tuberculosis pulmonar, ya que causan congestión del foco tuberculoso y en algunos casos hasta hemoptisis.

Se les ha usado en sífiloterapia, pero hoy se cuenta con elementos más eficaces, en particular con la penicilina. También se les usa en el tratamiento de las micosis.

Tratamiento de los disturbios electrolíticos. — Hemos visto que la deshidratación acentuada produce graves disturbios electrolíticos y que las alteraciones de éstos se acompañan de trastornos en el equilibrio acuoso. Además, las alteraciones del equilibrio ácido-básico producen secundariamente cambios en la composición de los líquidos y electrolitos del organismo. Es por esto que se requiere un exacto conocimiento de la fisiopatología de las alteraciones para poderlas corregir adecuadamente. Las soluciones más empleadas para lograr este objeto son las siguientes :

SOLUCIÓN ISOTÓNICA DE CLORURO DE SODIO. — Contiene 155 mEq por litro de sodio y 155 de cloro. Se emplea en los casos de deshidratación moderada con ligero déficit de cloro y sodio. Se administra por vía endovenosa o subcutánea gota a gota. Tiene el inconveniente de que disminuye la concentración de las proteínas plasmáticas, aumenta la presión hidrostática con la consiguiente salida de agua y electrolitos al espacio intersticial, y cuando se le inyecta en grandes cantidades puede producir edemas, y en las personas con funciones cardíacas disminuídas incrementa la presión en la circulación pulmonar pudiendo ocasionar edema agudo del pulmón. Además, si bien es isotónico con respecto al plasma, su composición es distinta teniendo un relativo predominio de cloro, por lo que puede llegar a producir acidosis. Se emplea en grandes cantidades cuando se desea restaurar rápidamente el volumen sanguíneo en los casos de hemorragia y shock, mientras se consigue sangre o substitutos del plasma.

SOLUCIÓN DE LACTATO DE SODIO 1/6 MOLAR. — Es una solución que por litro contiene 167 mEq de sodio y 167 mEq de lactato, pero como este último radical se transforma en el organismo en anhídrido carbónico que es eliminado por el pulmón, equivale a administrar sodio puro. Se emplea en los casos de acidosis grave, en la cual se necesitan bases fijas para neutralizar los ácidos. En la acidosis moderada, en que siempre hay déficit de sodio, se prefiere usarla mezclada con el cloruro de sodio isotónico en la proporción de dos partes de esta solución por una de lactato (lo cual da 159 mEq de sodio, 103 de cloro y el resto de lactato). Su composición en este caso se aproxima a la del plasma.

SOLUCIÓN DE RINGER. — Es una solución que contiene electrolitos en las proporciones del plasma. Se le emplea bajo la forma de lactato de Ringer en los casos en que existe deshidratación con múltiples deficiencias electrolíticas. Contiene 129 mEq de sodio, 4 de calcio y de aniones, 110 de cloro y 27 de lactato que equivale a HCO_3.

SOLUCIÓN DARROW. — Esta se caracteriza por su elevado contenido de potasio y se emplea en los casos en que la deshidratación se suma a marcada hipopotasemia. En su composición interviene el radical lactato para prevenir la acidosis por el mecanismo ya mencionado. Contiene 123 miliequivalentes de sodio por litro, 35 de potasio, 105 de cloro y 53 de HCO_3.

SOLUCIÓN DE CLORURO DE AMONIO AL 0.9%. — Proporciona 170 mEq de cloro pues el amonio es eliminado. Se le emplea en la alcalosis metabólica severa y unida al cloruro de sodio isotónico en la proporción de 1 a 2 en los casos menos graves.

OTRAS SOLUCIONES. — En Clínica se emplean otras soluciones de gran volumen como la de glucosa al 5% en agua destilada, que proporciona 200 calorías por litro. Otra preparación muy usada es la de glucosa al 5% en solución salina fisiológica, pero que tiene el grave inconveniente de resultar hipertónica con respecto al plasma, con todas las consecuencias que trae la administración de dichas soluciones en personas deshidratadas, pues extraen agua de los tejidos hacia el plasma aumentando la deshidratación.

MEDIDAS COADYUVANTES. — Además del empleo de las soluciones que hemos visto, se debe corregir el trastorno fundamental que ha llevado al organismo al desequilibrio electrolítico. Además, se deben usar medidas coadyuvantes; por ejemplo, en los casos de hiperpotasemia es conveniente administrar glucosa, insulina y testosterona, con el objeto de estimular el almacenamiento intracelular de glúcidos y prótidos, lo cual redunda en disminución del potasio circulante.

REFERENCIAS

BERLINER. R.W. and T.J. KENNEDY, Jr. Renal tubular secretion of potassium in the normal dog. Proc. Exp. Biol. & Med., 67, 542, 1948.

BRONNER, F. and R.S. HARRIS. Absortion and metabolism of calcium in human beings, studied with calcium. Ann. New York Acad. Scien., 64, 314, 1956.

DANOWSKY, T.S. Newer concepts of the role of sodium in disease. Am. Journ. Med., 10, 468, 1951.

DANOWSKY, T.S. and J.R. ELKINTON. Exchanges of potassium related to organs and systems. Pharmacol. Rev., 3, 42, 1951.

DARROW, D.C. and E.L. PRATT. Fluid therapy. J.A.M.A., 143, 365, 1950.

ELKINTON, J.R. Water metabolism. Ann. Rev. Physiol., 12, 145, 1950.

ELKINTON, J.R., CLARK, J.K., SQUIRES, R.D., BLUEMLE, L.W. and A.P. CROSLEY. Treatment of potassium retention in anuria with cation exchange resins. Am. Journ. Med. Scien., 220, 547, 1950.

EVANS. E.I. Potassium deficiency in surgical patients: its recognition and management. Ann. Surg., 131, 945, 1950.

FRANGLENG, G.T., Mc. GARRY, E. and A.G. SPENCER. Renal function and the excretion of potassium in acute alkalosis. Journ. Physiol., 121, 35, 1953.

GILMAN, A. and P. BRAZEAU. The role of the kidney in the regulation of acid-base metabolism. Am. Journ. Med., 15, 765, 1953.

GOSSELIN, R.E., TIDBALL, C.S., MEGIRIAN, R., MAYNARD, E.A., DOWNS, W.L. and H.C. HODGE. Metabolic acidosis and hypocalcemia as toxic manifestations of polymeric phosphates. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 108, 117, 1953.

HARRIS, R.S. Absortion and metabolism of calcium in human beings studied with calcium. An. New York Acad. Scien., 64, 315, 1956.

HARRISON, H.E. and H.C. HARRISON. Renal excretion of phosphate in relation to action of vitamin D and parathyroid hormone. Journ. Clin. Invest., 20, 47, 1941.

HOWARD, J.E. and R.A. CAREY. The use of potassium in therapy Journ. Clin. Endocrinol., 9, 691, 1949.

IFTAKHAR, J. and R.F. PITTS. Effect of parathyroid on renal tubular reabsorption of phosphate and calcium. Am. Journ. Physiol., 155, 42, 1948.

PETERS, J.F Water Exchange. Physiol. Rev., 24. 491, 1944.

CAPITULO XIII

DIURETICOS

Los diuréticos son drogas que incrementan la excreción urinaria. Se les emplea para facilitar la eliminación del flúido del edema y algunos productos de desecho del organismo. No tienen efecto selectivo sobre la eliminación de una substancia determinada, sino que favorecen la excreción total de orina. La mayoría actúa directamente sobre los glomérulos y tubos contorneados.

Para comprender el mecanismo de acción de las drogas diuréticas haremos una breve revisión de la fisiología de la formación de orina y de la fisiopatología del edema.

FORMACION DE LA ORINA. — Se inicia en el glomérulo mediante un proceso de filtración de agua, electrolitos y cristaloides no electrolíticos. En las personas normales, este filtrado alcanza a 190 ó 200 litros en 24 horas, de los cuales entre el 85 y 90% son absorbidos en el tubo proximal dando lugar a la formación de una solución isotónica que al pasar a la luz tubular, mediante una segunda reabsorción, pierde más agua, así como glucosa, gran parte de las sales, úrea, ácido úrico y otros elementos que contiene. Es decir que de los 100 a 120 cc. de agua que el glomérulo filtra por minuto, sólo algo más de un centímetro cúbico es eliminado como orina en dicho lapso. En el caso del cloruro de sodio la proporción es más o menos de 200 a 1, y en el del bicarbonato de 2,000 a 1.

El proceso de reabsorción tubular es gobernado por la hormona antidiurética del lóbulo posterior de la hipófisis, cuya producción guarda relación inversa con el grado de hidratación del organismo.

FISIOPATOLOGIA DEL EDEMA. — El edema puede ser considerado como acúmulo de líquido en el espacio intersticial. Sus causas son muy variadas, pudiendo ser de origen cardíaco, renal, alérgico, anémico, hipoproteinémico, por carencias vitamínicas, etc.

Vamos a ocuparnos brevemente de los edemas de la insuficiencia cardíaca crónica y de las enfermedades renales, por ser los más susceptibles a la acción de los diuréticos.

MECANISMO DEL EDEMA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA. — Cuando disminuye el rendimiento funcional del corazón se altera la hidrodinamia circulatoria, produciéndose estasis circulatorio, aumento de la presión venosa y, por vía retrógrada, de la presión hidrostática capilar, con el consiguiente pasaje de líquido al espacio intersticial. Se comprometen también los riñones, en los que se produce estasis y disminución de la filtración glomerular de agua y

cloruro de sodio, agravándose el cuadro porque el túbulo conserva su capacidad de reabsorción, con lo que retorna a la sangre la mayor parte del agua y cloruro de sodio filtrados por el glomérulo. Al retenerse el sodio en el organismo, éste se concentra en el líquido extracelular reteniendo agua, con lo que aumenta el volumen sanguíneo y se acumula líquido en el espacio intersticial, en un esfuerzo del organismo para controlar el desequilibrio osmótico en el compartimiento extracelular. De este modo se produce deshidratación tisular, a pesar del edema; y desde que la deshidratación de las células estimula la producción de hormona antidiurética, la reabsorción del agua es acelerada en los túbuli con la consiguiente acentuación del edema. Este círculo vicioso puede ser interrumpido mediante la administración de tonicardíacos que compensen el funcionamiento del corazón, reduciendo en lo posible la ingestión de sodio, o estimulando la eliminación de orina con el empleo de diuréticos.

MECANISMO DEL EDEMA DE LAS ENFERMEDADES RENALES. — Las principales nefropatías que originan edema son las glomérulonefritis difusas agudas y las nefrosis. *Edema de la glomérulonefritis difusa aguda.* — Desde el punto de vista anátomo-patológico, esta nefropatía se caracteriza por espasmo y capilaritis generalizada que compromete también al riñón. La filtración glomerular disminuye debido al espasmo de las arterias aferentes del glomérulo. De este modo se inicia un círculo vicioso semejante al que acabamos de considerar en el caso de la insuficiencia cardíaca. A este factor se agrega el aumento de la permeabilidad de los vasos (capilaritis) que permite el pasaje de proteínas de la sangre al espacio intersticial.

El tratamiento del edema de la glomérulonefritis difusa aguda es etiológico, mediante el empleo de medidas que contrarresten el espasmo arteriolar. Como puede comprenderse, en estos casos están contraindicados los diuréticos, con los que sólo se consigue agravar el cuadro. *Edema de la nefrosis y de la glomérulonefritis difusa crónica.* — El edema en estos casos se mantiene en forma crónica debido a la pérdida constante de albúmina por la orina, lo que conduce a la hipoproteinemia. El descenso de proteínas plasmáticas disminuye la presión oncótica en el espacio intravascular y los líquidos se retienen en el espacio intersticial. La albuminuria es debida a alteraciones anatómicas del glomérulo que permiten el pasaje de las seroalbúminas. En estos casos los diuréticos mejoran momentáneamente el edema pero no curan la enfermedad.

En la glomérulonefritis crónica se utilizan las soluciones de glucosa, la teofilina, etc. En la nefrosis, el plasma o sus substitutos, el ACTH, la cortisona y sus derivados, y el extracto tiroideo.

CLASIFICACION DE LOS DIURETICOS

Los diuréticos pueden ser clasificados en : 1) agua y diuréticos que actúan por ósmosis, 2) acidificantes, 3) xantinas, 4) mercuriales. 5) inhibidores de la anhidrasa carbónica, 6) miscelánea.

AGUA

Cuando el agua penetra en gran cantidad al organismo, es inmediatamente distribuída en todos los tejidos, inclusive en el espacio intracelular. De allí es movilizada paulatinamente al espacio intersticial y al plasma, al que pasa arrastrando sales y provocando lo que se llama el "lavado tisular". Sólo entonces es eliminada a través del riñón.

El mecanismo de la acción diurética del agua se explica principalmente porque la hidratación tisular inhibe la producción de hormona antidiurética del lóbulo posterior de la hipófisis, con lo que disminuye la reabsorción tubular y la diuresis aumenta. En el control de la excreción renal de agua intervienen, además, la tiroxina y posiblemente las hormonas adrenocorticales. En una persona con funciones renales y cardiovasculares normales la ingestión de agua es seguida de rápida eliminación de orina, cuyo volumen guarda relación con la cantidad ingerida.

El agua puede ser considerada como el más fisiológico de los diuréticos, siendo el más recomendable en los pacientes en que simplemente se desea un aumento del volumen total de orina, tal como ocurre en la gota, litiasis renal, o durante la administración de algunas drogas como las sulfas, es decir, en aquellos casos en que se desea evitar la precipitación de elementos poco solubles en la orina.

Hasta hace pocos años, el uso del agua como diurético ha estado proscrito en el tratamiento del edema. Por el contrario, a los edematosos se les restringía notablemente la ingesta de líquidos en la creencia de que el edema indicaba incapacidad renal en la excreción de agua. Pero, en realidad, en estos enfermos en que es posible restringir la ingestión de sodio a cifras mínimas, la administración de agua al arrastrar los electrolitos extracelulares casi siempre contribuye a la desaparición del edema.

El empleo del agua como diurético está contraindicado en el edema de la insuficiencia cardíaca o de las enfermedades renales.

UREA

La úrea es un producto terminal del metabolismo proteico y constituyente normal de la orina. Cumple muy buen efecto diurético en los pacientes con función renal normal.

Administrada por vía oral es rápidamente absorbida, se distribuye en todos los tejidos y es eliminada a través del glomérulo en forma similar a la úrea elaborada por el organismo. Su reabsorción en el tubo contorneado es muy pequeña.

Su acción diurética se debe a que su excreción renal necesariamente tiene que ir acompañada de eliminación de agua, y a que, al igual que otros diuréticos no electrolíticos de acción osmótica, aumenta la excreción de electrolitos extracelulares y de flúido de edema.

Se le administra por vía oral a la dosis de 5 a 20 gramos cada 3 a 4 horas, disueltos en una pequeña cantidad de jugo de frutas o de agua azucarada para contrarrestar su mal sabor. Teniendo en cuenta su acción irritante, se le recomienda después de las comidas. Se le emplea de preferencia en el tratamiento de los edemas de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y con riñones funcionalmente normales. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o con niveles elevados de nitrógeno no proteico en la sangre. En realidad, el empleo de la úrea como diurético es casi nulo, debido a su sabor desagradable y a que existen otros diuréticos que la reemplazan con ventaja.

SALES

En condiciones de normal funcionamiento del sistema cardiovascular, todas las sales, debido a su acción osmótica, ejercen acción diurética.

Sales de potasio. — El efecto diurético de las sales de potasio es bastante pronunciado y su eliminación es mucho más rápida que la de las sales de sodio. El ion potasio se encuentra en muy pequeña proporción en el líquido extracelular y, por consiguiente, no es un constituyente normal del edema. El potasio ejerce una gran tensión osmótica en la luz tubular, lo que impide la reabsorción del agua y favorece su eliminación en forma de orina.

Las sales de potasio más usadas son el cloruro y el nitrato. Se les administra a la dosis de 2 a 4 gramos tres veces al día, pero están contraindicadas en los enfermos con insuficiencia renal.

Sales de sodio. — *El sulfato de sodio* ha sido recomendado como diurético debido a la limitada capacidad del túbulo renal de absorber el ion *sulfato*, pero es indispensable su administración parenteral. Oralmente produce efecto catártico.

El *cloruro de sodio* actúa como diurético en personas con sistema cardiovascular normal, pero en los pacientes con insuficiencia funcional de estos órganos contribuye a la formación de edema, por lo que está contraindicado.

Su uso como diurético no es muy frecuente y sólo se le justifica en los casos excepcionales en que el edema se debe a intoxicación por agua o a deficiencia de sodio; también se le puede usar cuando se desea provocar una débil pero prolongada diuresis, para acelerar la eliminación de agentes tóxicos del torrente circulatorio y tejidos. El uso más frecuente o importante del cloruro de sodio es en el tratamiento de los vómitos y diarreas en que hay gran pérdida de agua y electrolitos, aunque en estos casos deben preferirse las soluciones electrolíticas mixtas.

La acción osmótica de las soluciones de cloruro de sodio es proporcional a la concentración de sus iones; de tal modo que una solución hipotónica ejerce efecto diurético por mecanismo semejante al del agua; las soluciones isotónicas al distribuirse exclusivamente en el líquido extracelular, aumentan el volumen sanguíneo y, por consiguiente, el aporte de líquido al riñón, lo que tiene como consecuencia una mayor filtración glomerular y diuresis. Por último, la acción diurética de las soluciones hipertónicas es más potente, y depende de la hipertonicidad que producen en el espacio intracelular, porque en esta forma atraen agua de las células, aumentan el volumen sanguíneo y el aporte de líquido al riñón. Además, como mecanismo defensivo, los túbuli no reabsorben el exceso de cloruro de sodio del filtrado glomerular, lo cual aumenta la presión osmótica en la luz tubular y evita la reabsorción de agua con el consiguiente aumento de la diuresis.

ACIDIFICANTES

Las drogas acidificantes actúan como diuréticos al producir acidosis, porque en tales condiciones disminuye la hidrofilia tisular y aumenta la hidremia con lo que se estimula la salida de sales y agua intracelulares al espacio extracelular y su consiguiente eliminación renal. La alcalosis, por el contrario, disminuye la diuresis. Los acidificantes que mejores efectos diuréticos producen son el cloruro y el nitrato de amonio. Se les administra por vía oral en forma de tabletas con cubierta entérica a dosis de 2 a 3 gramos para el cloruro y de 3 a 5 para el nitrato, tres veces al día (después de los alimentos). A pesar de estas precauciones, en los tratamientos prolongados se puede presentar gastritis y diarrea. Es por esto que se recomienda administrar los acidificantes du-

rante períodos de 4 días, seguidos de varios días de descanso en que se da otro diurético.

En el organismo, el amonio es transformado en úrea, quedando en libertad los iones de CI y NO_3 que se combinan con las bases, reducen el bicarbonato y producen acidosis.

Además de irritación gastrointestinal, las sales de amonio ocasionalmente pueden producir metahemoglobinemia. Por esto, es conveniente alternar períodos de descanso. La acción diurética de los mercuriales es potenciada por la previa administración de acidificantes.

El cloruro de calcio es también usado como acidificante a la dosis de 5 a 15 gramos al día, en las condiciones recomendadas para el cloruro de amonio, pero es menos efectivo.

No debe darse sales acidificantes a los pacientes con insuficiencia renal, por el peligro de producir acidosis descompensada. Su principal indicación es el edema de la insuficiencia cardíaca.

XANTINAS

En los capítulos dedicados al sistema nervioso central y al aparato cardiovascular nos hemos ocupado de algunos aspectos importantes de la farmacología de las xantinas. Ahora, vamos a estudiar, con más detalle, sus acciones diuréticas. Este efecto ha sido reconocido empíricamente desde muy antiguo, habiéndose observado que la ingestión de bebidas como el té o café estimulan la diuresis.

El efecto diurético más importante corresponde a la teofilina; en segundo lugar a la teobromina, y por último a la cafeína, xantina que tiene la más intensa acción neuroestimulante central.

Las xantinas ejercen su efecto diurético al actuar directamente sobre las células de los túbulos renales, deprimiendo la reabsorción de agua y posiblemente también de sodio. En la insuficiencia cardíaca estas drogas ejercen además un moderado efecto cardioestimulante que mejora la circulación renal. No está perfectamente establecido si las xantinas aumentan la filtración glomerular. Estudios recientes parecen indicar que aumentan el volumen sanguíneo por pasaje de líquidos del espacio intersticial al intravascular.

Gracias a su acción diurética, las xantinas facilitan el pasaje de cloruros de los tejidos al espacio extracelular, aumentando la excreción de sales y, aunque en menor grado, la excreción de productos nitrogenados.

Debido a su escasa solubilidad, las xantinas son administradas en forma de sus sales dobles que sí son solubles. Entre estas preparaciones, las más usadas son la *Diuretina* que es la teobromina combinada con salicilato de sodio, la *Aminofilina* que es la teofilina combinada con la etilendiamina, y el *Teocín soluble* que es la teofilina combinada con acetato de sodio.

Las xantinas se emplean como diuréticos en el edema de la insuficiencia cardíaca congestiva. En estos casos, que requieren tratamiento prolongado, tienen sobre los mercuriales la ventaja de su mucho menor toxicidad.

Cuando lo que se desea de las xantinas es su acción diurética, la vía de administración más frecuente es la oral. Sin embargo, también se les administra endovenosa o intramuscularmente y en supositorios rectales. La dosis oral correspondiente a la teofilina y a la aminofilina es de 0.20 a 0.30 gr. tres a cinco veces al día. Por vía parenteral se emplea la aminofilina, de la que exis-

ten preparaciones para uso endovenoso a la dosis de 0.20 gr. y para uso intramuscular a la dosis de 0.50 gr. En los supositorios se emplea 0.50 gr. Los preparados de teobromina se dan por vía oral a la dosis de 0.50 a 1.50 gr. al día. En los tratamientos prolongados la administración oral puede producir irritación gástrica con náuseas y vómitos. La inyección endovenosa de los derivados de la teofilina debe practicarse muy lentamente, porque de lo contrario el paciente experimenta sensación de calor, mareo, dolor precordial, zumbido de oídos e hipotensión arterial. En los tratamientos crónicos con xantinas se recomienda alternarlas con cloruro de amonio. Se puede dar 3 días la xantina, tres días el cloruro de amonio y así sucesivamente. Además, parece que su uso prolongado puede producir tolerancia, por lo que se recomienda frecuentes períodos de reposo o de substitución por otros diuréticos.

DIURETICOS MERCURIALES

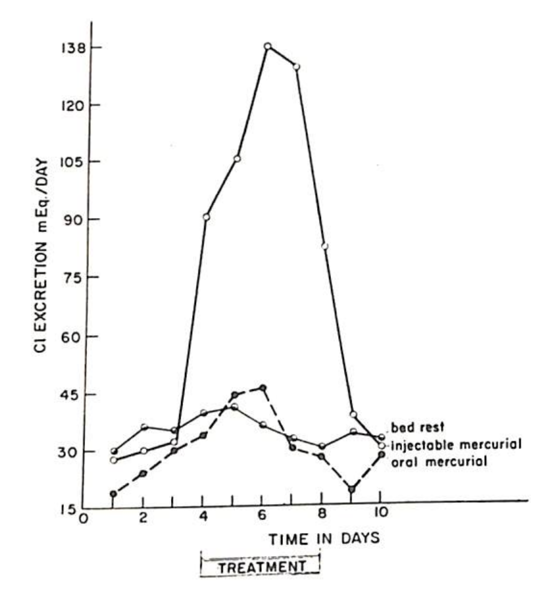
Los mercuriales son los diuréticos más potentes que se conocen. Su acción es intensificada por las xantinas y el cloruro de amonio. La diuresis empieza a las 3 ó 4 horas de la inyección, alcanza su máximo entre las 6 y 8 horas y se prolonga hasta cerca de las 24. La intensidad del efecto depende en gran parte de la cantidad de flúido excretable que tiene el organismo. En los pacientes con pronunciado edema, la diuresis puede llegar a 8 ó 10 litros en las primeras 24 horas de tratamiento para después descender de acuerdo con el grado de hidratación del organismo. Se estima que el 90% del líquido eliminado procede del flúido extracelular y solamente 10% del líquido endocelular.

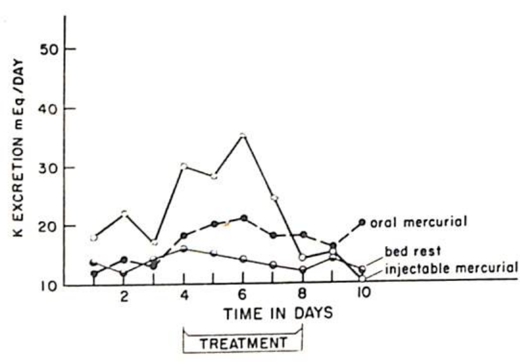
En los pacientes con insuficiencia cardíaca, los mercuriales provocan disminución de los cloruros del plasma y aumento del bicarbonato. El sodio y el calcio son modificados muy ligeramente. La excreción de sodio es menor que la de cloruros, y la de potasio y calcio puede no estar aumentada. La aplicación más importante de los diuréticos mercuriales es en el tratamiento del edema de la insuficiencia cardíaca congestiva. Se les contraindica en la insuficiencia renal, porque en estos casos son difícilmente eliminados y pueden agravar el daño del riñón.

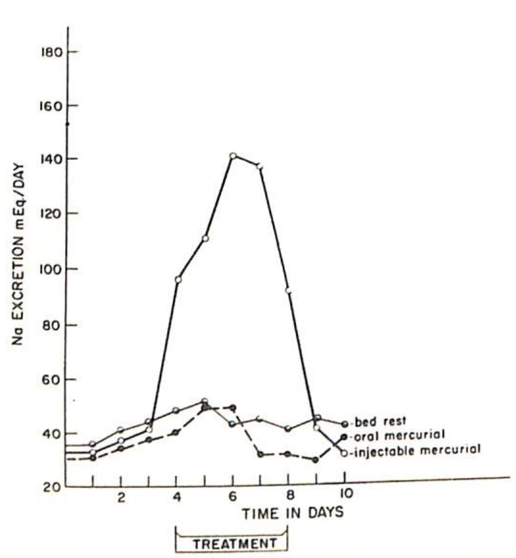
Los mercuriales más usados son el Thiomerin, Mercuhidrin, Mercuzantina, Salirgrán, Esidrón, Cutertilin. Con excepción del Thiomerin, todos estos compuestos están combinados con cantidades equimoleculares de teofilina con lo que, a la vez que se refuerza su acción diurética, disminuye el efecto tóxico e irritativo. El Thiomerin es la Mercuzantina en la que se ha reemplazado la teofilina por una molécula de tioglicolato de sodio, lo cual reduce su toxicidad sobre el corazón.

Vías de administración y eliminación. Dosis. — Los mercuriales orgánicos pueden ser administrados por vía intramuscular, subcutánea, oral, rectal y, en ciertos casos, endovenosa. La vía intramuscular es la más usada y la que menos inconvenientes ofrece; la subcutánea, en muchos casos puede causar inflamación local; la oral, requiere dosis mayores y sus efectos son retardados y menos intensos; por vía rectal, la absorción es inconstante y provocan fenómenos irritativos.

Cualquiera que sea la vía elegida para su administración, gran parte del mercurial forma un complejo con las proteínas del plasma, pero rápidamente el mercurio abandona la circulación y se distribuye por todo el organismo, concentrándose preferentemente en los riñones e hígado.







Los mercuriales orgánicos son rápidamente excretados por el riñón. Cerca de la mitad de la dosis inyectada puede recuperarse de la orina tres o cuatro horas después de la inyección. A las 24 horas se puede recuperar más del 90%. La fracción restante se elimina lentamente, pudiéndose encontrar trazas en la orina después del segundo o tercer día de la inyección. La excreción intestinal y por el sudor es insignificante.

Mecanismo de acción. — Estas drogas ejercen su efecto diurético mediante su ion mercurio, el que al combinarse con los radicales SH de los sistemas enzimáticos de las células de los túbuli renales, inhibe un gran número de dehidrogenasas celulares con la consiguiente mengua de la reabsorción de sal y agua por el epitelio tubular. La afirmación de algunos autores de que los mercuriales aumentan la filtración glomerular no ha podido ser comprobada.

La alcalosis disminuye el efecto diurético de los mercuriales. A veces, en los tratamientos de alguna duración, estas drogas dejan de ejercer su efecto diurético pese a que el paciente aun se encuentra edematoso. Por lo general, estas personas presentan bajos niveles de cloruros, alta concentración de bicarbonato y niveles normales de sodio en el plasma ; es decir, que se encuentran en alcalosis hipoclorémica, debido a mayor excreción de cloro que de sodio ; basta en estos casos con la administración de cloruro de amonio para restituir el balance electrolitico, inhibir la alcalosis y restaurar el efecto diurético de los mercuriales.

Figs. Nos. 27, 28 y 29. — Excreción urinaria diaria de Cl, K y Na en miliequivalentes en pacientes con toxemia del embarazo, tratados con diuréticos mercuriales por vía oral, por vía inyectable y por el reposo en cama. (Circulatión, 15, 855, 1957. N.A. Assali y col. Cortesía de autores y editores).

Toxicidad. — El uso prolongado de estos diuréticos puede conducir a la intoxicación mercurial, o la depleción de sales y deshidratación, con la sintomatología característica de debilidad, dolores musculares y, en algunos casos, shock. Los ancianos hipertensos y arterioscleróticos son propensos a la deshidratación. Otro efecto indeseable es la irritación gastrointestinal que producen los preparados para administración oral.

En los enfermos edematosos en proceso de digitalización, la administración de mercuriales puede desencadenar un cuadro de intoxicación por digital al movilizar esta droga retenida en el líquido del edema.

En algunos casos se ha producido la muerte del paciente como consecuencia de la inyección endovenosa de diuréticos mercuriales y en otros aunque no se llega a la franca intoxicación mercurial, se presenta albuminuria, hematuria, rash cutáneo, prurito, urticaria, gingivitis, estomatitis, vómito, etc.

El efecto tóxico del thiomerin es menor, debido a que lleva en su molécula un grupo SH. La inclusión de teofilina en la fórmula de los compuestos mercuriales reduce su toxicidad local y general.

Los enfermos en tratamiento con diuréticos mercuriales deben ser controlados periódicamente mediante electrocardiogramas y dosajes de electrolitos en sangre. A altas concentraciones, o en algunos casos por inyección endovenosa, los mercuriales producen arritmias cardíacas, caída brusca de la presión arterial, palidez, cianosis y aún la muerte.

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA. ACETAZOLEAMIDA

La anhidrasa carbónica cataliza la reacción reversible $CO_2 + H_2O = H_2CO_3$, de donde se desprende que las funciones que dependen de un continuo suministro de hidrógeno o bicarbonato pueden ser interferidas mediante la inhibición de la anhidrasa carbónica. La sulfanilamida es uno de los inhibidores de esta enzima, pero existen otras drogas de acción más enérgica y menos tóxica, entre las que se encuentra la Acetazoleamida o Diamox (2-acetilamino-1, 3,4, thiadiazol 5-sulfonamida). La actividad de los miembros de esta serie se intensifica con el aumento de su acidez.

N—N, CH_3CONH—C, C—SO_2NH_2, S

ACETAZOLEAMIDA

La acción más importante y al parecer la única del diamox es la de inhibir la anhidrasa carbónica sin afectar otros procesos enzimáticos. La anhidrasa carbónica se encuentra en gran proporción en los glóbulos rojos donde cumple un papel importante en el acarreo de CO_2. También se le encuentra en órganos como riñón, páncreas, mucosa gástrica y corteza cerebral.

El diamox inhibe la anhidrasa carbónica del túbulo renal. A este nivel se realiza la reabsorción normal de bicarbonato, fenómeno que depende del intercambio entre el H de las células del túbulo renal y el Na del filtrado tubular. La fuente de suministro de H parece ser el CO_3H_2, y cuando la producción de este ácido es deprimida por la anhidrasa carbónica, el intercambio H^+— Na^+ en el túbulo renal disminuye notablemente. Como consecuencia, la reabsorción de bicarbonato es incompleta y hay pérdida de bases y cantidades isosmóticas de agua por la orina, con la aparición de acidosis metabólica.

En la administración prolongada de diamox, la baja concentración de bicarbonato del flúido extracelular determina un menor aporte de esta substan-

cia al riñón, y aunque continúe la inhibición de la enzima, la mayor parte del bicarbonato filtrado es reabsorbida, disminuyendo su eliminación urinaria. Como persiste aún la inhibición en el intercambio entre iones H y Na en el túbulo renal, se mantiene un discreto grado de acidosis metabólica por el tiempo que dure la administración de la droga.

Cuando se administra el diamox una vez al día, la inhibición de la enzima dura de 6 a 8 horas, y en el curso de las 16 ó 18 horas restantes se produce la compensación renal del disturbio en el equilibrio ácido-básico retornando a la normalidad la composición del flúido extracelular.

La dosis de diamox que produce efecto diurético no interfiere significativamente el transporte de CO_2 por la sangre y su eliminación por el pulmón.

Absorción, excreción y dosis. — El diamox se administra por vía oral, y se absorbe fácilmente por el tracto intestinal alcanzando sus máximas concentraciones sanguíneas entre las dos y tres horas siendo rápidamente eliminado por la orina, de tal modo que entre las 8 y 12 horas de la ingestión sólo quedan en la sangre proporciones inefectivas de la droga. Con fines diuréticos se le administra una vez al día a la dosis de 250 a 500 mg. En ciertos casos, basta con la administración interdiaria. Para obtener acidosis prolongada se deben dar estas dosis cada 6 u 8 horas.

Toxicidad. — La toxicidad del diamox es extremadamente escasa. Sólo a grandes dosis puede producir en algunas personas depresión mental y somnolencia.

Aplicaciones terapéuticas. — Se le emplea como diurético y además de su limitada toxicidad, tiene la ventaja de su administración oral. Se le puede combinar con mercuriales con lo que se refuerza su efecto diurético y es posible su administración en días alternados.

También se le ha ensayado exitosamente en el tratamiento de la epilepsia y del glaucoma. No se conoce exactamente su mecanismo de acción en estos casos, pero parece depender del efecto directo de la droga sobre el sistema nervioso central.

MISCELANIA DE DIURETICOS

DERIVADOS DE LA PIRIMIDINODIONA (AMINO URACIL)

Ultimamente, han sido introducidos a la terapéutica dos nuevos diuréticos químicamente relacionados con la pirimidinodiona, son: la aminoisometradina (1-meta-alil-3 metil- 6 amino tetrahidropirimidinadiona) y la aminometramida (1-alil 3-metil 6-amino tetrahidropirimidinadiona), conocidas comercialmente con los nombres de Rolicton y Mictine, respectivamente.

```
CH3—CH2—N—C=O
        |   |
      O=C   C—H
        |   ‖
CH2=CH—CH2—N———C—NH2
```

AMINOISOMETRADINA

```
      CH3—N——C=O
          |   |
        O=C   C—H
   CH3    |   ‖
CH2=C—CH2—N———C—NH2
```

AMINOMETRAMIDA

Estos productos han demostrado poseer intenso efecto diurético en pacientes edematosos y no edematosos. Su mecanismo de acción no es muy bien coconocido, pero parece ser debido a inhibición específica de la reabsorción tubular de sodio y de cloro, los cuales pasan a la orina arrastrando agua. Este efecto no se acompaña de aumento de la filtración glomerular ni de disturbios en los mecanismos que regulan el equilibrio ácido-básico.

Sus efectos secundarios son : náuseas, vómitos y dolores abdominales, los que parecen ser mayores con la aminometramida.

Estos diuréticos tienen la ventaja de su administración oral y que su efecto diurético máximo se alcanza desde el primer día de tratamiento.

CLOROTIAZIDA

Es otro diurético de reciente introducción en terapéutica. Químicamente, la clorotiazida corresponde al 1-1-dióxido de 6-cloro 7-sulfanil 1,2,4,- benzotiadazina. Este compuesto parece provocar una diuresis acentuada, con eliminación de cloro y sodio en proporciones equimoleculares sin causar desequilibrios electrolíticos. También se ha señalado que su administración en hipertensos produce un apreciable efecto hipotensor. Como es un producto nuevo, es necesario adquirir más experiencia en su empleo para ver si estos resultados se confirman.

SUBSTANCIAS QUE AUMENTAN LA PRESION OSMOTICA COLOIDAL

Las substancias que aumentan la presión osmótica coloidal de la sangre contrarrestan la formación de edema en los casos en que éste es debido a deficiencia de proteínas plasmáticas, tal como ocurre en la desnutrición, nefrosis lipóidica, cirrosis hepática, diarreas crónicas, etc.

En estos casos el tratamiento racional debe estar dirigido a la restitución del nivel de proteínas mediante dieta hiperproteíca o la inyección de plasma, albúmina o substitutos del plasma.

PLASMA

El plasma sanguíneo disminuye el edema del síndrome nefrósico, porque aumenta las proteínas plasmáticas e incrementa la presión oncótica. Este tratamiento es puramente sintomático, pues mejora el edema pero no cura la enfermedad.

SUBSTITUTOS DEL PLASMA

Como veremos, son compuestos cuyas soluciones se aproximan a las características coloidales y osmóticas del plasma. A pesar de los esfuerzos hasta ahora realizados no ha sido posible preparar un substituto del plasma en la amplia acepción de la palabra, pues ninguno reúne todas las características requeridas.

En el tratamiento del edema se han usado algunos de estos substitutos, entre los que describiremos brevemente la acacia, proteínas plasmáticas animales, polivinil-pirrolidona, gelatina y oxigelatina.

LA ACACIA o goma arábica es un exudado gomoso de varias especies de acacia africana. La inyección endovenosa de las soluciones al 6 ó 7%, debido a sus características coloidales, permite mantener el volumen sanguíneo en el

shock y aliviar el edema de la nefrosis. Las moléculas de las soluciones de acacia son tan grandes como las de las seroproteínas y ejercen presión oncótica semejante a la del plasma. La acacia se mantiene en la sangre durante 7 a 10 días. La mayor parte es almacenada por el hígado y otros órganos. Se le administra por vía endovenosa a la dosis de 500 cc. de la solución al 6 ó 7%. Casi no se la usa en la actualidad, debido a la facilidad con que produce reacciones alérgicas, inhibe la producción de proteínas por el hígado o da lugar al síndrome, a veces mortal, llamado arabinosis, caracterizado por hepato y esplenomegalia e hipofunción hepática.

Las proteínas plasmáticas animales propuestas como substitutos del plasma son seroalbúminas de bovino. Sin embargo, su empleo cuenta con resistencias porque si durante su elaboración no se elimina por completo la fracción globulina y se destruyen las aglutininas y hemolisinas que puede contener, es posible que su inyección dé lugar a serios accidentes.

El dextrán es un polisacárido de biosíntesis, obtenido de la fermentación de la sacarosa por el Bacterium leuconostae mesenteroides y sus congéneres. Ha dado buenos resultados en el tratamiento del shock. Se le administra por vía endovenosa en soluciones al 6% en suero fisiológico y se mantiene en la sangre por 12 a 14 horas. En parte se elimina por los riñones, ignorándose la suerte que corre el resto.

El dextrán se utiliza en el tratamiento del shock y de la nefrosis, aunque sus alcances terapéuticos en esta última enfermedad aun no han sido determinados.

La polivinilpirrolidona o P.V.P. es un polímero sintético derivado del acetileno. Tiene un peso molecular que fluctúa entre 10,000 y 90,000. Sus características físicas son muy parecidas a las de las proteínas plasmáticas. Se le usa en solución al 3% en suero fisiológico, cuyo efecto osmótico es semejante al del plasma. Su inyección endovenosa no produce reacciones desagradables, pero existe evidencia de que parte es almacenado en el organismo por períodos prolongados.

La gelatina y oxigelatina han sido experimentadas como substitutos del plasma porque la inyección endovenosa de sus soluciones al 6% ejerce presión oncótica apreciable, pero tienen el inconveniente de deprimir la producción de seroalbúminas y producir fenómenos de pseudoaglutinación de los eritrocitos.

Albúmina. — El empleo de seroalbúmina humana hiposódica al 10%, en dextrosa al 6%, reduce el edema debido a carencia de proteínas. Se le puede administrar a la dosis de 50 gramos al día, pero tiene el inconveniente de su elevado costo.

SOLUCIONES DE GLUCOSA, SACAROSA Y MANITOL

La administración endovenosa de estas substancias no electrolíticas, en cantidades que exceden el umbral de reabsorción renal, hace que permanezcan en la luz tubular donde ejercen una presión osmótica suficiente que impide la reabsorción de agua, incrementando de este modo la diuresis. Esto quiere decir que para actuar como diuréticos se les debe administrar endovenosamente en forma de soluciones entre el 20 y 50%. Su administración oral no estimula la diuresis porque su absorción intestinal no es tan rápida y la concentración sanguínea no se eleva lo suficiente como para vencer el umbral de reabsorción tubular.

La sacarosa aumenta la diuresis por un mecanismo similar al de la glucosa, y además, como sus moléculas son más grandes, no son transformadas en monosacáridos ni metabolizadas por el organismo, por lo que dicho carbohidrato se comporta como una substancia extraña al riñón, siendo rápidamente eliminado.

Las soluciones isotónicas de glucosa asociadas a las de cloruro de sodio se indican en casos de deshidratación orgánica. Como diuréticos se las emplea en el edema de la insuficiencia cardíaca y de las enfermedades renales.

La glucosa se administra en inyecciones endovenosas a la dosis de 50 cc. de la solución al 50%. El efecto diurético de la sacarosa es mayor que el de la glucosa. Se le emplea a la dosis de 50 a 100 cc. de la solución al 25%. La inyección endovenosa de soluciones hipertónicas de sacarosa a conejos y perros ha producido daño renal, fenómeno que desde luego puede ocurrir en el hombre.

Como diurético, el manitol es más adecuado que la glucosa y la sacarosa, porque no es metabolizado y sólo es reabsorbido en muy pequeña proporción en el túbulo renal. Se le puede administrar a la dosis de 50 a 100 cc. de la solución al 25%.

Las soluciones hipertónicas de glucosa, sacarosa y manitol son buenos diuréticos osmóticos. Se las emplea, además, en el tratamiento del edema cerebral, colapso circulatorio y shock.

RESINAS DE INTERCAMBIO CATIONICO

Son productos sintéticos, insolubles, macromoleculares, que contienen grupos ácidos generalmente del tipo carboxílico o sulfónico; que intercambian iones H^+ o NH_4^{++} que llevan en su molécula, por iones básicos Ca^{++}, Mg^{++}, K^+, Na^+ en orden de afinidad, de tal modo que los iones divalentes tienen mayor afinidad por las resinas que los monovalentes.

Las resinas pueden ser saturadas con iones H (ciclo hidrógeno) o NH_4 (ciclo amonio) o en combinación con iones K, formando los ciclos hidrógeno-potasio o amonio-potasio. Así:

R<H, H	R<NH_4, NH_4	R<H, K	R<NH_4, K
CICLO HIDROGENO	CICLO AMONIO	CICLO HIDROGENO-POTASIO	CICLO AMONIO-POTASIO

La unión de potasio a la resina aparentemente disminuye su capacidad para tomar el sodio, pero tiene la ventaja de impedir la depleción de K del organismo.

Las resinas de tipo sulfónico realizan el intercambio iónico a nivel del estómago, en medio ácido; pero la liberación precoz de hidrógeno puede producir irritación de la boca o esófago. Las resinas carboxílicas realizan el intercambio iónico en el intestino, en medio alcalino. Cuando se emplean las resinas de ciclo amonio-potasio, estos iones son liberados en el estómago tomando en cambio los iones H. El amonio es absorbido y el hígado lo transforma en úrea, que luego es eliminada por el riñón. El potasio es también absorbido distribuyéndose en los líquidos, órganos y células, evitándose de este modo la hipokalemia que pudiera originarse a consecuencia de la fijación de potasio por las resinas en el intestino y su eliminación por las heces. Los iones H unidos

a la resina a nivel del estómago son intercambiados en el intestino por iones básicos Na, K y posteriormente excretados por las heces.

Como acabamos de ver, el ion que tiene menos afinidad por las resinas es el Na^+; pero, de otro lado, la cantidad de un catión capaz de intercambiarse con una resina es función también de su afinidad y de su concentración en el solvente, y como en el medio gastrointestinal el sodio es el catión predominante, resulta absorbido en mayor proporción que el potasio y el calcio.

La fijación de los diferentes cationes depende de su valencia, peso molecular y de su concentración en la solución, es decir, en los líquidos intersticiales.

La liberación de iones H en el intestino, su absorción, pasaje a la sangre y la pérdida de iones básicos por las heces tienden a producir acidosis metabólica, caracterizada por disminución del poder de combinación del CO_2 de la sangre, aumento de cloruro en el suero, y caída del bicarbonato. Si la función renal está conservada, el equilibrio ácido-básico se mantiene dentro de los límites normales por la capacidad de los riñones de formar amoníaco y excretar ácidos. Sin embargo, el peligro es evidente cuando la función renal es reducida.

La eliminación de calcio por las heces es menor que la de sodio y potasio, probablemente como resultado de la baja concentración de calcio iónico en el intestino.

Los electrolitos de la sangre muestran sólo ligeras variaciones tales como disminución de sodio, potasio y bicarbonato, y elevación de cloruros. La excreción urinaria de sodio baja, en cambio la de cloruro aumenta.

Parece que las resinas de intercambio catiónico no sólo impiden la absorción del sodio en la luz intestinal, sino que también lo extraen de los líquidos orgánicos, puesto que existe un intercambio constante de electrolitos entre la sangre y el líquido intersticial a través de la pared del intestino.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS. — Las principales indicaciones de las resinas de intecambio catiónico son : el edema de la insuficiencia cardíaca crónica que no responde a las medidas terapéuticas usuales; en los casos en que el paciente rechace los regímenes alimenticios muy bajos de sodio, y cuando, pese al empleo de frecuentes inyecciones de mercuriales para controlar el edema de la insuficiencia cardíaca, la diuresis es pobre o existe idiosincrasia al mercurio. También se les indica en la nefrosis, en el edema de la cirrosis hepática, en los pacientes con hipertensión arterial en régimen de restricción de sal, etc. Lamentablemente, la eficacia de las resinas no es suficiente como para permitir al paciente el consumo normal de cloruro de sodio. Su principal contraindicación es la insuficiencia renal por la posible alteración del equilibrio ácido-básico. Además, tienen el inconveniente de su sabor desagradable. Por su volumen y consistencia pueden disminuir el apetito y producir constipación. En algunos pacientes llegan a producir ardor gástrico, ligeros dolores abdominales, náusea, vómito y diarrea.

En el tratamiento con estas drogas debe tenerse siempre presente la posibilidad de hiponatremia, hipokalemia e hipocalcemia. La introducción del K en la molécula de resina evita la hipokalemia. La hipocalcemia puede ser pre venida por la administración oral de sales de calcio. En los tratamientos prolongados se deben practicar frecuentes electrocardiogramas y determinaciones de electrolitos en la sangre.

PREPARADOS Y DOSIS. — En el mercado existen varios tipos de preparaciones de resinas. Casi todas son resinas ácidas carboxílicas poliacrílicas. La do-

sis varía entre 10 y 15 gramos tres veces al día, de preferencia con las comidas, mezcladas con leche, agua, o jugo de frutas. Pueden usarse durante largos períodos, pero para controlar el edema se ha señalado que bastan 4 días semanales de administración, por tres de descanso.

REFERENCIAS

ASALI, N.S., VOSKIAN, J. and J. ROLLER. Comparison of mercurial diuretics and bed rest in normal toxemic pregnancies. Circulation, 15, 855, 1957.

BARKER, M.M., LINDBERG, H.A. and M.E. THOMAS. Sudden death and mercurial diuretics. J.A.M.A., 119, 1001, 1942.

BELSKY, H. Use of new oral diuretic; diamox, in congestive heart disease. New England Journ. Med., 249, 140, 1953.

BOWMAN, H.W. Clinical evaluation of dextran as a plasma volume expander. J.A.M.A., 153, 24, 1953.

BRAZEAU, P. and A. GILMAN. Effect of plasma CO_2 tension on renal tubular reabsorption of bicarbonate. Am. Journ. Physiol., 175, 33, 1953.

CAMPBELL, D.H., KOEPFLI, J.B., PAULING, L., ABRAHAMSEN, N., DANDLIKER, W., FEIGEN, G.A., LANNI, F. and A. LE ROSEN. The preparations and properties of a modified gelatin (oxypolygelatin) as an oncotic substitute for serum albumin. Texas Rep. Biol. & Med., 9, 235, 1951.

CLARK, M.L. and J.A. HAGANS. The diuretic activity of a new pyrimidinedione administered orally to nonedematous adults. Journ. Lab. Clin. Med., 49, 395, 1957.

DORMAN, P., SULLIVAN, W.J. and R.F. PITTS. The renal response to acute respiratory acidosis. Journ. Clin. Invest., 33, 82, 1954.

DUNCAN, L.E. Treatment of edema by removal of body sodium by a cation exchange resin. Am. Journ. Med., 14, 425, 1953.

FRIEDBERG, C.K., TAYMOR, R., MINOR, J.B. and M. HALPERN. The use of diamox, a carbon anhydrase inhibitor, as an oral diuretic in patients with congestive heart failure. New England Journ. Med., 248, 883, 1953.

GROPPER, A.L., RAISZ, L.G. and W.H. AMSPACHER. Plasma expanders. Surg., Gynec. & Obst., 95, 521, 1952.

HOLLANDER, W. and R.W. WILKINS. Clorotiazida: Una droga nueva, de tipo diferente, para el tratamiento de la hipertensión arterial. Reimpreso de: Boston Medical Quarterly, 8, 1957.

MAREN, T.H. Pharmacological and renal effects of diamox, a new carbonic anhydrase inhibitor. Trans. New York Acad. Scien., 15, 53, 1952.

MILLS, L.C. The effect of Norepinephrine and epinephrine on renal hemodynamics. Am. Journ. Med. Scien., 226, 651, 1953.

MOYER, J.H., HANDLEY, C.A. and I. WILFORD. Results over a two year period on three experimental diuretics administered orally to patients with cardiac failure. Am. Heart Journ., 44, 608, 1952.

PITTS, R.F. and O.W. SARTORIUS. Mechanism of action and therapeutic use of diuretics. Pharmacol. Rev., 2, 161, 1950.

PITTS, R.F., LOTSPEICH, W.D., SCHIESS. W.A. and J.L. AYER. The renal regulation of acid-base balance in man. I. The nature of the mechanism for acidifying the urine. Journ. Clin. Invest., 27, 48, 1948.

RAISZ, L.G. and E.J. PULASKI. A comparison of efficacy of dextran, oxypolygelatin, plasma and saline as plasma volume expanders. Am. Journ. Physiol., 169, 475, 1952.

RAVDIN, J.S. Plasma expanders. J.A.M.A., 50, 10, 1952.

RAVIN, H.A., SELIGMAN, A.M. and J. FINE. Polyvinylpyrrolidone as a plasma expander. Studies on its excretion, distribution and metabolism. New England Journ. Med., 247, 921, 1952.

SCHNEIERSON, S.J. and H. BERGAN. Mercurial diuretics and acute urinary retention. J.A.M.A., 141, 382, 1949.

STEELE, R., VAN SLYKE, D.D. and J. PLAZIN. The fate of intravenously administered polyvinylpyrrolidone. An. New York Acad. Scien., 55, 479, 1952.

CAPITULO XIV

DROGAS QUE ACTUAN SOBRE EL APARATO DIGESTIVO

Este capítulo comprende un grupo amplio y heterogéneo de medicamentos. Empezaremos estudiando las drogas usadas para contrarrestar la acidez gástrica, llamadas antiácidos o alcalinos.

ANTIACIDOS O ALCALINOS

Son drogas que se usan en Clínica con el objeto señalado. La mayoría tiene importancia en el tratamiento de la úlcera péptica, porque además de neutralizar la hiperacidez, rompen el espasmo del píloro o de la zona próxima a la úlcera, y alivian el dolor.

Casi todas ejercen su acción combinándose o adsorbiendo el HCl del jugo gástrico. Según sean o no soluble y absorbibles en el tracto gastrointestinal, se les puede dividir en alcalinos solubles o absorbibles y alcalinos insolubles o no absorbibles.

Alcalinos solubles o absorbibles

Estas drogas tienen como característica general su capacidad de neutralizar rápidamente la acidez gástrica, pero este efecto es de corta duración y muchas veces va seguido de hipersecreción secundaria. Además, al ser absorbidos e ingresar al medio interno, aumentan la reserva alcalina llegando a producir alcalosis en algunos casos.

BICARBONATO DE SODIO

El bicarbonato de sodio es el más barato, importante y más comúnmente usado entre los alcalinizantes de este tipo.

Actúa reaccionando químicamente con el ácido clorhídrico del jugo gástrico, dando lugar a la formación de gas carbónico, agua y cloruro de sodio.

$$NaHCO_3 + HCl = CO_2 \uparrow + H_2O + ClNa$$

Su capacidad antiácida es elevada. Un gramo puede neutralizar 120 cc. de la solución N/10 de HCl. Su efecto es inmediato, pero seguido de la llamada "hiperacidez de rechazo" o hipersecreción secundaria de jugo gástrico. Además, el gas carbónico liberado distiende el estómago, lo que constituye un peligro en los casos de úlcera próxima a perforarse. Por todas estas razones ahora se le emplea muy poco en el tratamiento de la úlcera péptica, pero su uso

es muy común en la hiperacidez aguda producida por transgresiones alimenticias o de otro origen. La ingestión de pequeñas dosis de bicarbonato produce beneficio porque alivia la sensación de malestar y distensión abdominal sin alterar los procesos digestivos en forma ostensible.

La ingestión continuada de bicarbonato o su uso en dosis elevadas puede producir alcalosis que, si no es tratada convenientemente, puede llevar al coma y a la muerte.

Además de neutralizar la acidez gástrica, el bicarbonato de sodio es usado para prevenir la acidosis de la diabetes y de algunas enfermedades renales; también se le indica durante la administración de sulfonamidas para alcalinizar la orina y evitar la precipitación de estas drogas en los conductos urinarios. Se le usa en el tratamiento del reumatismo, combinado con el salicilato de sodio, para prevenir la irritación gástrica producida por esta última droga; como queratolítico, formando parte de muchos preparados de aplicación local.

CITRATO DE SODIO

El citrato de sodio también está provisto de importante efecto antiácido. Además, tiene acción antiemética por lo que se le usa con frecuencia en el tratamiento del vómito debido a transgresiones alimenticias y estados inflamatorios de la mucosa gástrica.

In vitro tiene efecto antiacoagulante, porque convierte en no iónico el calcio que normalmente existe en estado iónico en el plasma y que es necesario para el proceso de coagulación.

Alcalinos insolubles o no absorbibles

Debido a sus efectos indeseables o inconvenientes, los alcalinos absorbibles han sido en gran parte desplazados por los óxidos, hidróxidos, silicatos y carbonatos de metales alcalinotérreos como el aluminio, magnesio y calcio, los cuales al no ser absorbidos sólo producen acciones locales.

Los compuestos de este grupo no producen alcalosis ni hiperacidez, y su efecto, aunque no aparece tan rápidamente como el del bicarbonato, tiene en cambio duración más prolongada. Es por esto que se les prefiere en el tratamiento de la úlcera péptica. En el estómago, el ácido clorhídrico es adsorbido por el antiácido, y en el intestino debido a la alcalinidad del medio, es liberado y neutralizado con la formación de cloruro de sodio.

COMPUESTOS DE ALUMINIO

HIDROXIDO DE ALUMINIO COLOIDAL

Este antiácido se emplea en forma de tabletas o suspensiones acuosas. Neutraliza el exceso de ácido clorhídrico del estómago sin producir alcalosis. El cloruro de aluminio que se forma en el estómago es reconvertido en hidróxido, en el intestino. Es de gran utilidad en el tratamiento de la úlcera péptica porque, además de sus propiedades antiácidas, actúa como demulcente protegiendo la mucosa gástrica. Se acepta que su uso prolongado puede alterar el balance fosforado del organismo, porque al reaccionar con parte de los fosfatos puede formar fosfato de aluminio (compuesto insoluble y no absorbible), con la consiguiente deficiencia de fósforo en el organismo. Al disminuir la absorción del fósforo, el metabolismo del calcio también se altera.

Se le administra a la dosis de 5 a 10 cc. de la suspensión al 3 ó 5%, media a una hora después de cada comida. Cinco centímetros cúbicos de esta suspensión pueden neutralizar 250 cc. de la solución N/10 de ácido clorhídrico.

FOSFATO DE ALUMINIO

El gel de fosfato de aluminio tiene acciones y usos similares a los del hidróxido de aluminio coloidal, pero no interfiere la absorción del fósforo. Se le administra a la dosis de 12 a 30 cc., media a una hora después de las comidas.

COMPUESTOS DE MAGNESIO

Los compuestos de magnesio de mayor uso como antiácidos son el carbonato magnésico, el trisilicato de magnesia y, principalmente, el óxido de magnesio o magnesia calcinada.

OXIDO DE MAGNESIO O MAGNESIA CALCINADA

Este producto se prepara por calcinación del carbonato magnésico. Neutraliza el ácido clorhídrico del jugo gástrico con formación de cloruro de magnesio y agua.

$$MgO + 2HCl = Cl_2Mg + H_2O$$

Su actividad es notable. Un gramo neutraliza a 295 cc. de la solución N/10 de HCl. Además, tiene la ventaja de su larga duración y de actuar como adsorbente de gases intestinales. Como antiácido se le usa a razón de 0.50 grs. después de las comidas o cuando aparecen las molestias.

Dosis mayores de 5 gramos tienen efecto laxante. La magnesia calcinada tiene el inconveniente de que su uso prolongado produce diarrea, por lo que en la clínica su administración se alterna con sales básicas de calcio que tienen efecto constipante.

Carbonato de magnesia. — Es menos usado que la sal anterior, porque no siempre es bien tolerado por los pacientes.

Trisilicato de magnesia. — Es muy usado como antiácido en el tratamiento de la úlcera péptica, porque neutraliza el HCl del jugo gástrico y además se convierte en una substancia de consistencia gelatinosa que protege el nicho ulceroso. Su acción antiácida es prolongada. Un gramo neutraliza a 155 cc. de solución N/10 de HCl.

COMPUESTOS DE CALCIO

Los compuestos de calcio más usados como antiácidos son el carbonato de calcio y el fosfato tricálcico.

CARBONATO DE CALCIO

También llamado creta preparada, es un buen alcalinizante y adsorbente en el estómago. Al pasar al intestino actúa como anesosmótico. Se le administra a la dosis de medio gramo varias veces al día. Un gramo de este producto puede neutralizar cerca de 200 cc. de la solución N/10 HCl. El carbonato, al igual que las demás sales de calcio, tiene tendencia a precipitar en el intestino

y consecuentemente a producir constipación, por lo que en los tratamientos prolongados se le alterna con sales de magnesio.

FOSFATO TRICALCICO

Se usa poco como alcalino. Su aplicación más frecuente es como anesosmótico o como medicación fosforada.

CONCLUSIÓN. — Como se desprende de lo expuesto, los alcalinos insolubles o no absorbibles aunque tienen ventajas sobre los absorbibles en el tratamiento de la hiperacidez de la úlcera péptica, tampoco están exentos de inconvenientes. Su uso continuado puede producir alteraciones en el metabolismo del fósforo y del calcio, como en el caso de los compuestos de aluminio; o efecto laxativo como ocurre con los compuestos de magnesia; o al contrario, marcado estreñimiento y aún formación de coprolitos como en el caso de los compuestos de calcio. En un tratamiento prolongado es recomendable asociar o alternar estos productos.

Además de los antiácidos descritos existen otros, de los que trataremos brevemente.

MUCINA

La mucina, como su nombre lo indica, es una substancia mucosa, filante, segregada por la mucosa gástrica. Se le prepara comercialmente a partir de estómago de cerdo. Tiene efecto demulcente, adsorbente y discretamente antiácido. Un gramo de mucina neutraliza a 15 cc de solución N/10 de HCl. Su uso no es muy común debido principalmente a su olor y sabor desagradables. Generalmente se le administra combinada con otros antiácidos como el hidróxido de aluminio y trisilicato de magnesia.

ENTEROGASTRONA Y UROGASTRONA

Hace algunos años se introdujo la enterogastrona en el tratamiento de la úlcera péptica. Este producto es una secreción natural de la mucosa gastrointestinal, que inhibe o disminuye la producción del ácido clorhídrico. Lamentablemente los resultados terapéuticos obtenidos no han sido satisfactorios, por lo cual casi no se le usa.

De la orina se ha aislado una substancia de acciones semejantes, la urogastrona. No se sabe si es un producto independiente o resultado del metabolismo de la enterogastrona.

RESINAS ADSORBENTES DE ACIDO CLORHIDRICO

Estos productos pertenecen al grupo de las resinas de intercambio iónico, drogas que ya hemos estudiado en el capítulo de diuréticos. De estas resinas, las de intercambio aniónico tienen la propiedad de adsorber ácido clorhídrico.

Existen varias resinas de este tipo. Casi todas tienen buen efecto antiácido; así, 5 gramos pueden neutralizar 100 cc. de la solución N/10 de HCl hasta un pH de 4.

Tienen la ventaja sobre otros antiácidos de no provocar hiperacidez de rechazo, de no producir eructos, diarrea ni constipación, de no ser tóxicas aún a dosis muy por encima de las terapéuticas, y de no modificar el balance ácido-básico de la sangre.

Se les administra a razón de 2 a 5 grs. cada 24 horas, en fracciones de 0.25 a 0.50 grs. por vez. Lamentablemente, y pese a sus innegables propiedades antiácidas in vitro, en la clínica, particularmente en el tratamiento de la úlcera péptica, no han producido los favorables resultados que de ellas se esperaba.

SECRECIONES Y FERMENTOS DE ACCION DIGESTIVA

Las secreciones y fermentos de acción digestiva son elementos naturales segregados por el tracto gastrointestinal y glándulas anexas, que favorecen la digestión de los alimentos. Son de utilidad terapéutica en los casos en que su producción por el organismo es deficiente.

ACIDO CLORHIDRICO

Es un componente importante del jugo gástrico. Interviene en la digestión de las proteínas y favorece la acción de la pepsina, que actúa en medio ácido. Hay enfermedades en las que está ausente, como en el cáncer gástrico, anemia perniciosa y otras, pero su secreción puede estar disminuída y aún abolida en personas normales. Su ausencia puede ser asintomática, pero en algunas personas produce anorexia, síntomas dispépticos, diarrea, etc. El ácido clorhídrico que se usa en estos casos es la llamada "solución oficinal" (sol. al 10%), de la que se toma en el curso de las principales comidas uno o dos centímetros cúbicos diluídos en 50 a 100 cc. de agua. Es recomendable tomar a sorbos esta solución mediante un tubo de vidrio para así evitar la acción corrosiva del ácido sobre la dentadura.

Con el nombre de "Acidulin" se expende en el comercio un preparado a base de ácido glutámico y ácido clorhídrico. Es un polvo blanco que puede ser ingerido en forma de cápsulas y que en el estómago se disocia en sus componentes dejando en libertad el ácido clorhídrico. De esta manera se evita su contacto con los dientes. La dosis varía entre 1 a 5 cápsulas de 0.30 grs. con las comidas.

PEPSINA

La pepsina es una enzima que forma parte del jugo gástrico. Actúa solamente en medio ácido y es rápidamente descompuesta en medio alcalino. Casi nunca desaparece por completo, salvo algunos casos de aquilia absoluta. Un gramo puede digerir tres mil gramos de albúmina de huevo. Es recomendable administrarla asociada al ácido clorhídrico. La dosis es de 0.5 a 2 gramos con las comidas.

En los últimos años se está difundiendo el uso de la *papaína* como substituto de la pepsina. Es un fermento proteolítico de origen vegetal. Se le extrae del látex de la "Carica papaya", fruta originaria de la India y muy difundida en nuestro país. Tiene la ventaja de actuar en medio ácido, neutro o alcalino, ya sea en frío o a la temperatura del cuerpo. Se recomienda no asociarla a medicamentos que contengan alcohol porque precipita. Se le usa a la dosis de 0.02 a 0.2 grs. con las comidas. La papaína también tiene propiedades antihelmínticas.

FERMENTOS PANCREATICOS

Los fermentos pancreáticos son usados en la forma del extracto de páncreas, más conocido como Pancreatina, que se obtiene de páncreas de cerdo y

contiene las enzimas tripsina, amiloxina y esteapsina que digieren respectivamente las albúminas, carbohidratos y grasas. Actúa solamente en medio alcalino o neutro y es destruída por los ácidos, por lo que se le administra en cápsulas entéricas que no son atacadas por el jugo gástrico y que recién en el duodeno dejan en libertad su contenido.

BILIS Y SALES BILIARES

La bilis juega un papel importante en la saponificación de las grasas, en la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), en la absorción de Ca y en la activación de los fermentos pancreáticos. Además, tiene acción antipútrida y laxativa.

Está compuesta por ácidos biliares, sales biliares, colesterol, lecitina, sales inorgánicas y por pigmentos que le dan el color y que resultan de la desintegración de la hemoglobina.

SALES BILIARES

Los principios más importantes de la bilis son las sales biliares, que se forman por la combinación de los ácidos biliares con la taurina o la glicina.

Las sales biliares producen bradicardia, reducen la presión arterial y deprimen la fibra miocárdica y el sistema nervioso central; estimulan el peristaltismo y se parecen a las saponinas en que producen hemólisis y reducen la tensión superficial. Además, tienen ligero efecto bacteriostático porque inhiben el crecimiento de la E. Coli.

Estimulan la secreción de bilis, actuando pues como coleréticos; es decir que aumentan la producción tanto de agua como de los constituyentes sólidos de la bilis, lo que no ocurre con otros productos como el ácido dehidrocólico, que actúa como hidrocolerético, es decir, incrementando el volumen de bilis sin un aumento paralelo de sus elementos sólidos. La bilis producida por los hidrocoleréticos es particularmente rica en agua. De paso aclararemos que el concepto de "colagogo" corresponde a las drogas que estimulan la evacuación de bilis de la vesícula biliar.

La bilis y sales biliares son usadas en Medicina, en las personas en que su producción es deficiente y que, en consecuencia, está dificultada la digestión de las grasas y la absorción de las vitaminas liposolubles. También son recomendables en algunos casos de estreñimiento.

Existen derivados de los ácidos biliares como el *ácido dehidrocólico* y el *ácido desoxicólico*, productos de propiedades y aplicaciones semejantes a las de las sales biliares. Sin embargo, su efecto colerético es cuestionable. Como ya hemos dicho, actúan más bien como hidrocoleréticos, por lo que se les usa en los casos en que se desea intensificar el drenaje de los conductos biliares tal como ocurre en algunas afecciones hepáticas del tipo de la colecistitis, colangitis no calculosa u otras afecciones acompañadas de estancamiento biliar.

La sal sódica del ácido dehidrocólico es usada para determinar la velocidad circulatoria. Con este fin se inyecta rápidamente en la vena cubital de 3 a 5 cc. de su solución acuosa al 20% y se mide el tiempo que media entre el final de la inyección y el instante en que el paciente experimenta sabor amargo.

Las sales biliares y el ácido dehidrocólico se administran a la dosis de 0.25 a 0.5 gr. con las comidas.

PURGANTES

Los purgantes son drogas empleadas para provocar la evacuación intestinal. Su uso, o mejor dicho su abuso, ha sido muy común en épocas pasadas. Se les ha empleado en el tratamiento del estreñimiento crónico, en los más variados desórdenes digestivos, y hasta como abortivos. Como se comprenderá, su administración no siempre ha producido beneficios y, en muchos casos ha ocasionado daño al enfermo.

El estreñimiento puede ser debido a muy diversas causas; entre otras, disminución del peristaltismo intestinal, atonía del colon, carencia de residuos no digeridos que forman la masa fecal (tal como ocurre en personas sometidas a regímenes alimenticios a base de harinas y productos refinados), falla del reflejo de la defecación normalmente despertado por la presencia de las heces en la ampolla rectal, hipertonía de los esfínteres gastrointestinales, marcada deshidratación del bolo fecal, estados de tensión mental que interfieren la normalidad de los movimientos intestinales, etc., de donde se desprende que el estreñimiento no puede ser considerado como una enfermedad independiente sino como síntoma de un proceso más general. Su tratamiento, en consecuencia, debe estar dirigido a corregir la causa que lo produce, más que al empleo crónico e indiscriminado de purgantes. En muchos casos bastan medidas higiénicas o dietéticas adecuadas para combatir la constipación.

Los purgantes actúan en una u otra forma, pero generalmente en el tracto intestinal. Pocos ejercen su efecto al ser absorbidos. Se ha creído que algunos purgantes aumentan marcadamente la secreción de bilis; es decir, se les ha tenido como colagogos; sin embargo, se ha probado que ninguna de estas drogas posee tal propiedad. Lo que a veces ocurre es que al estimular el peristaltismo intestinal se incrementa la circulación portal y, en consecuencia, se estimula la función hepática.

Algunos purgantes producen marcada congestión intestinal y de los órganos pélvicos, inclusive del útero, por lo que su uso demanda cuidado durante el período menstrual y el embarazo.

Existen muchas clasificaciones de los purgantes; nosotros los dividimos en los cinco grupos siguientes :

1. — ECOPROTICOS

Los ecopróticos intensifican la evacuación intestinal lubricando las paredes intestinales y facilitando el deslizamiento del bolo fecal como ocurre con la glicerina, parafina líquida, aceite de olivas y otras materias grasas no saponificables; o formando el armazón del bolo fecal, aumentando su consistencia y volumen, con lo que distienden un tanto el intestino, y en tal forma estimulan su peristaltismo, como es el caso de las materias hidrófilas como la gelatina, agar-agar, etc., o celulosas como la pulpa de naranja, los higos, ciruelas y en general frutas secas.

PARAFINA LIQUIDA. — La parafina líquida o aceite mineral es una mezcla de hidrocarburos líquidos derivados del petróleo. Está casi desprovista de olor y sabor, por lo que se le usa con gran frecuencia. Actúa lubricando las paredes intestinales y en parte aumentando el volumen del bolo fecal. No es irritante y no es absorbida. Debido a que se combina con las vitaminas liposolubles dificulta la absorción intestinal de estos elementos y, en consecuencia, su uso prolongado puede dar lugar a síndromes avitaminósicos.

ACEITE DE OLIVAS. — El aceite de olivas relaja los esfínteres, disminuye la secreción de jugo gástrico y la motilidad del estómago. En el duodeno favorece el vaciamiento de la vesícula biliar y la secreción pancreática. Es absorbido parcialmente en el intestino delgado, y el resto actúa como lubricante.

GLICERINA. — La glicerina actúa en forma parecida a la parafina líquida; sin embargo, se le usa más frecuentemente en forma de supositorios rectales y enemas. Aplicada en esta forma irrita ligeramente la mucosa rectal intensificando el reflejo de la defecación.

AGAR-AGAR. — El agar-agar es el extracto desecado del alga marina "Gelidium cartilagineum". Está compuesto principalmente por gelosa en la proporción de 65%. En Bacteriología se le emplea como medio de cultivo.

Es altamente hidrófila e indigestible. Actúa principalmente dando forma y consistencia al bolo fecal. Por su poder hidrófilo aumenta el volumen del bolo, distendiendo las paredes intestinales y despertando su peristaltismo. No debe usarse en los estreñimientos debidos a espasmo o hipertonía intestinal, sino en los de tipo atónico o por falta de residuo fecal. Se le administra por vía oral en suspensiones acuosas a la dosis de 4 gramos.

METIL-CELULOSA. — La metilcelulosa, o metiléster de la celulosa, también es una substancia hidrófila que forma suspensiones coloidales en la parte alta del tracto digestivo. Actúa en forma semejante al agar-agar. Se le administra en tabletas de 2 gramos, 2 a 3 veces al día.

2. — LAXANTES

Los laxantes actúan por ósmosis. Están constituídos por soluciones hipertónicas de algunas sales que, al no ser absorbidas en el intestino, arrastran líquidos de los tejidos y sangre hacia la luz intestinal, provocando la evacuación de materias fecales bastante flúidas. Al mismo tiempo la distensión intestinal, consecuencia del sobrepeso del contenido fecal, intensifica el peristaltismo.

Las principales sales laxantes son los sulfatos, citratos, tartratos y fosfatos de sodio, potasio y magnesio. También ejercen cierta acción laxativa la miel de abejas y las soluciones hipertónicas de azúcares de frutas como el tamarindo, naranja, manná, etc.

Se cree comúnmente que los laxantes salinos tienen efecto colagogo, pero tal acción no ha sido demostrada.

Los laxantes, al arrastrar líquido de la sangre y tejidos hacia la luz intestinal, producen, indirectamente y en forma transitoria, hemoconcentración, deshidratación tisular, oliguria, marcada sensación de sed y a veces moderado descenso de la temperatura.

Para que las soluciones de estas sales ejerzan efecto laxativo deben ser administradas en concentraciones de 20 a 30%.

3. — CATARTICOS

Los catárticos actúan estimulando principalmente el peristaltismo intestinal. Entre estas drogas se puede citar el aceite de ricino, el azufre y la fenolftaleína.

ACEITE DE RICINO. — El aceite de ricino, o aceite de castor, se obtiene de las semillas de "Ricinus comunis", planta originaria de las Indias pero muy difundida en los países tropicales y semitropicales. Este aceite está constituído

en su mayor parte por una grasa, la *ricinolina*, que es un éster del ácido ricinoleico.

Además del aceite, las semillas contienen substancias albuminoideas y minerales, ácido málico, glucosa, celulosa y otras. Entre las substancias albuminoideas hay una de propiedades tóxicas, la toxialbúmina. A esto se debe la diferencia de efectos entre las semillas y el aceite; mientras que el aceite sólo produce efecto catártico, las semillas además ejercen efectos tóxicos como náuseas, vómitos, diarrea mucosanguínolenta, temblor, colapso y aún la muerte.

El aceite de ricino no es tóxico ni irritante, pero al llegar al duodeno, el ácido ricinoleico que contiene es saponificado por el jugo pancreático formando *ricinoleatos*, que actúan como irritantes y estimulan principalmente el peristaltismo del intestino delgado.

Debido a su olor y sabor desagradables, viene siendo reemplazado por aceites como la parafina líquida. Por sus propiedades emolientes se le usa en algunos ungüentos para proteger la piel.

AZUFRE. — El azufre es un cuerpo inerte no absorbible. Gran parte de la dosis administrada por vía oral es evacuada sin modificaciones con las heces fecales, pero parte es descompuesta en el intestino formando sulfuros que actúan como irritantes particularmente del intestino grueso aumentando su peristaltismo.

FENOLFTALEINA Y PRODUCTOS ANALOGOS. — La fenolftaleína, substancia muy usada en Química como indicador de la alcalinidad, estimula el peristaltismo del intestino grueso, por lo que se le emplea como componente de algunos purgantes.

Además de la fenolftaleína, se usan varios productos con los que guarda relación como la *diacetildifenolisatina* y la *dihidroxiantraquinona*. Los tres productos contienen dos grupos fenol unidos por un átomo de carbono a lo que deben su efecto purgativo.

La fenolftaleína no es irritante de por sí, pero al ser disuelta por la bilis y jugos alcalinos irrita ligeramente el intestino delgado y más aún el grueso. Gran parte de la fenolftaleína absorbida es excretada a la luz intestinal; y de esta cantidad, el 15% es repetidamente reabsorbido en el intestino, de tal suerte que puede actuar varios días, pero como durante ese proceso parte es eliminada por la orina y con las heces, su efecto decrece hasta desaparecer días después.

La fenolftaleína es comúnmente empleada en el tratamiento del estreñimiento crónico, pero su uso prolongado puede dar lugar a fenómenos tóxicos en la piel y membranas mucosas, que se manifiestan principalmente por máculas o placas cuyo color varía del rosado al púrpura, pudiendo confluir y formar manchas extensas que toman el aspecto de eritemas o quemaduras, y cuya duración puede alcanzar meses y aún años. Después que desaparecen, una nueva administración de fenolftaleína reactualiza las antiguas lesiones con gran facilidad.

4. — ANTRACENICOS

Los antracénicos son purgantes de origen vegetal usados desde épocas remotas. Los más importantes son el ruibarbo, sen, aloes, cáscara sagrada y frángula.

Deben su actividad a la presencia de *hidroximetilantraquinona* o *ácido crisofánico*, parte en forma libre, parte como glucósidos que carecen de actividad pero que en el intestino se descomponen gradualmente dando lugar a la formación de emodinas, que son las formas activas que estimulan el peristaltismo. Casi siempre producen su efecto después de varias horas de su administración y pueden inducir congestión de los órganos pélvicos. Los principales productos de este grupo son: el sen, la cáscara sagrada y el ruibarbo.

SEN. — El sen pertenece a la familia de las leguminosas del género "Cassia". Existen algunas variedades, siendo las principales la "Cassia acutifolia", la "Cassia angustifolia" y la "Cassia abovata". Las hojas son los elementos de la planta que se usan con fines purgativos ya sea en forma de polvos a la dosis de 2 gramos, o de extracto flúido a la dosis de 2 cc.

CASCARA SAGRADA. — Se obtiene de la corteza seca del árbol "Rhammus purshiana". La cáscara fresca contiene un principio amargo que es tóxico, irritante gastrointestinal y emético, por lo que debe usarse cuando menos después de un año de su recolección. Su principio activo es la *emodina*, que se encuentra en la proporción de 1 a 2% en la planta. Actúa principalmente estimulando el peristaltismo del colon. Es muy empleada en el estreñimiento crónico.

Se le administra en forma de extracto blando de cáscara sagrada a la dosis de 0.30 gr. por vez, o de extracto flúido a la dosis de 2 a 4 cc.

RUIBARBO. — El ruibarbo o "Rheum oficinale" pertenece a la familia de las Poligonáceas. Se utiliza el polvo de sus raíces. Debido a su alto contenido de ácido tánico, después del efecto purgativo, puede producir constipación. A dosis pequeñas (10 a 30 centigramos de polvo de raíz) sólo se comporta como constipante. Las preparaciones más generalmente usadas son las de "Ruibarbo y Soda" que se emplea a la dosis de 4 cc., y la de extracto flúido de ruibarbo cuya dosis es de 1cc. En algunas personas produce reacciones calificadas como idiosincrásicas caracterizadas por cefalea, náuseas y, a veces, erupciones cutáneas.

5. — DRASTICOS

Como su nombre lo indica, son purgantes de acción enérgica que irritan el tracto intestinal, estimulando a la vez los movimientos del estómago e intestino. Intensifican la secreción del jugo intestinal y glándulas anexas dando lugar a profusas deposiciones líquidas, a veces sanguinolentas, deshidratación, congestión de los órganos pelvianos, dolor abdominal y tenesmo. Sus principales representantes son la Jalapa, Escamonea, Turbith vegetal y Aceite de Crotón.

La importancia de estos purgantes ha decaído enormemente, al extremo que hoy casi no se les emplea.

ANESOSMOTICOS

Los anesosmóticos, también llamados constipantes, antidiarreicos o estriñentes, son drogas usadas en el tratamiento sintomático de la diarrea.

En algunos casos agudos de diarrea puede bastar solo la administración de estas drogas, pero en las de origen toxiinfeccioso o aquéllas de curso crónico debidas a aquilia gástrica, insuficiencia pancreática, sprue, etc., simultáneamente debe actuarse sobre la causa de la enfermedad.

Entre los constipantes de uso frecuente, citaremos las sales de bismuto, calcio y aluminio, la ratania, la uzara y los opiáceos, que ya hemos estudiado.

Bismuto. — Las sales de bismuto más usadas como anesosmóticos son el subnitrato y el carbonato; productos pulverulentos, insolubles en agua, ligeramente neutralizantes de la acidez gástrica y protectores de la mucosa gastrointestinal inflamada. Se comportan como antidiarreicos por sus acciones protectoras, antiexudativas y secantes de la mucosa intestinal, así como por combinarse con los grupos SH_2 del medio intestinal que actúan como estimulantes del peristaltismo. Después de la ingestión de estas sales, las deposiciones toman color negro, precisamente por la formación de sulfuro de bismuto. Además el subnitrato de bismuto es descompuesto en el intestino con liberación de de nitritos, que al ser absorbidos reducen la presión arterial en muchos casos hasta límites inconvenientes, razón por la que el empleo de esta sal tiene serios opositores entre los terapeutas.

Compuestos de calcio y aluminio. — Los compuestos de calcio usados como constipantes son principalmente las sales insolubles como los carbonatos y fosfatos neutros. Entre los compuestos de aluminio se encuentran preferentemente los silicatos. El mecanismo de acción de ambos compuestos es muy parecido al de las sales de bismuto.

Ratania. — La ratania, o "Krameria triandra", es una planta de la familia de las Poligaláceas, que crece espontáneamente en el Perú y otros países de América del Sur.

Sus raíces contienen entre 20 y 30% de tanino, a lo cual deben principalmente su efecto antidiárrico. En terapéutica se emplean los polvos de raíz.

EMETICOS Y ANTIEMETICOS

EMETICOS

Al igual que los purgantes, el uso de los eméticos o vomitivos estaba muy difundido en épocas pasadas.

Las náuseas y vómitos pueden tener las más variadas causas y constituyen, por lo general, mecanismos de defensa del organismo. Las substancias irritantes de la mucosa gástrica provocan vómito, por mecanismo reflejo; la defensa en este caso es evidente pues el vómito contribuye a la eliminación de dichas substancias. En otros casos, el vómito es de origen central, es decir, producido por drogas que actúan sobre el centro emético.

Además, el vómito reflejo puede ser originado por estímulos periféricos a diferentes niveles, tal como ocurre en las colecistitis, en las afecciones renales o de las vías urinarias, o en procesos ovárico-uterinos, en las salpingitis, en el infarto del miocardio y en el embarazo. El vómito de origen central puede ser despertado por productos metabólicos de carácter tóxico, como ocurre en algunas enfermedades como la acetonemia, uremia, etc., o por acción compresiva sobre los centros bulbares correspondientes, como ocurre en la meningitis, tumores cerebrales, etc. Por último, el vómito puede no tener causa orgánica y ser exclusivamente de carácter psíquico, como en las neurosis, histeria, etc.

El uso de los vomitivos casi ha sido abandonado, prefiriéndose el lavado gástrico que es un procedimiento con el que se consigue una mejor evacuación del contenido del estómago y además no produce los efectos colaterales de las drogas, pudiendo suspenderse en el momento que se desee. Los vomitivos, en cambio, pueden prolongar su acción más de lo conveniente.

Entre las drogas más importantes de acción emética se encuentran la Apomorfina, el Sulfato de cobre, Tártaro emético y la Ipeca.

APOMORFINA. — Ya hemos estudiado esta droga en el capítulo de Opio y sus derivados. Su acción emética es central.

SULFATO DE COBRE. — Es un irritante de la mucosa gástrica. Su acción emética es periférica. En el hombre, la ingestión de 25 a 50 cc. de la solución acuosa al uno por ciento produce vómito después de algunos minutos. Se le considera como el vomitivo de elección en las intoxicaciones por fósforo, porque además de favorecer su expulsión, se combina con él, formando fosfuro de cobre de difícil absorción.

TARTARO EMÉTICO. — Es el tartrato doble de antimonio y potasio. Esta droga será estudiada con toda amplitud en el capítulo de antimoniales. Actúa sobre el centro emético e irritando la mucosa gástrica. No se le aplica en clínica como vomitivo.

IPECACUANA. — La ipecacuana es una planta de origen brasileño, de gran importancia como antidisentérico y que también será estudiada en detalle en el capítulo correspondiente. Actúa como vomitivo, irritando la mucosa gástrica. Su efecto emético se debe principalmente a dos alcaloides que contiene: la emetina y la cefalina.

ANTIEMETICOS

Los antieméticos son empleados para impedir el vómito. Su uso requiere el conocimiento previo de la causa del vómito. No se trata en la misma forma el vómito de la obstrucción intestinal que los debidos a uremia, acetonemia, gastritis, jaqueca, hipertensión endocraneana, apendicitis o trastornos laberínticos.

Entre los fármacos y procedimientos más importantes como antieméticos, citaremos los siguientes :

Para corregir el vómito de origen periférico, como en el caso de la gastritis, se puede recurrir a la ingestión de pequeños trozos de hielo, con lo que se consigue una ligera anestesia de las paredes gástricas y la disminución consiguiente del peristaltismo.

La ingestión de soluciones débiles de anestésicos locales, procedimiento de uso limitado en la actualidad, produce efectos semejantes, aunque naturalmente no hay que olvidar su toxicidad. La ingestión de soluciones alcalinas como la de bicarbonato de sodio y, aún mejor, de citrato de sodio, también disminuyen el vómito de origen gástrico.

En los últimos años se han introducido en Terapéutica drogas de gran valor como antieméticos.

Las drogas comercialmente llamadas Dramamina, Bonamina y otras, que estudiaremos con mayor amplitud en el capítulo de antihistamínicos, son de gran utilidad para prevenir y tratar el mareo y vómitos producidos por el movimiento, como ocurre en los viajes por mar o por avión. También son activas en los vómitos del embarazo y en los producidos por substancias tóxicas como las mostazas nitrogenadas o por la exposición a los rayos X.

CLORPROMAZINA. — Es un derivado de la fenotiazina del que nos hemos ocupado en el capítulo de "Hipnóticos y Sedativos". Su efecto antiemético es potente y se le emplea en gran número de síndromes acompañados de vómito,

como gastroenteritis, uremia, laberintitis, carcinomatosis, o producidos por dorgas como la apomorfina, morfina, tetraciclinas, antagonistas del ácido fólico, protoveratrina, etc.

Generalmente se le administra por vía oral a la dosis de 25 a 50 miligramos, tres o cuatro veces al día ; aunque también se le puede aplicar por vía intramuscular e intravenosa.

PIRIDOXINA. — Se ha difundido el empleo de esta vitamina en el tratamiento de los vómitos del embarazo. Aunque su uso con este fin carece de fundamento racional, los éxitos que se obtienen tal vez sean de índole psicoterápica.

DEMULCENTES

Los demulcentes son substancias de elevado peso molecular que forman con el agua suspensiones viscosas que aplicadas localmente a la piel o mucosas irritadas, forman una cubierta que proteje los tejidos subcutáneos del contacto con el aire y estímulos irritantes. Entre los demulcentes se encuentran muchas gomas, mucílagos y almidones.

ASTRINGENTES

Los astringentes son drogas usadas localmente porque tienen ligera acción precipitante de las proteínas que sólo afecta la superficie celular, reduciendo en consecuencia su permeabilidad pero sin afectar mayormente su viabilidad. Entre estas drogas se encuentran: el ácido tánico, los iones de aluminio y zinc y muchos metales pesados. El ácido tánico es empleado en el tratamiento sintomático de algunas diarreas, en la colitis ulcerosa crónica, como antídoto del envenamiento por ingestión de alcaloides, glucósidos, y algunos metales pesados. Ha sido ampliamente usado en el tratamiento de quemaduras.

ADSORBENTES

Los adsorbentes son una serie de substancias que, como su nombre lo indica, tienen la propiedad de adsorber gases intestinales y otros productos como alcaloides, toxinas bacterianas, etc. Se les emplea en el tratamiento sintomático del meteorismo, aerofagia, fermentaciones y putrefacciones intestinales, etc. Entre los adsorbentes se encuentran: el caolín o silicato de aluminio hidratado, el carbón animal o negro de humo, etc.

CARMINATIVOS

Los carminativos son por lo general aceites volátiles que producen sensación de calor en el esófago y estómago, a la vez que bienestar general, facilitando el eructo y aliviando la flatulencia después de las comidas. Entre estas drogas podemos citar la menta, el anís, el alcanfor. Sin embargo, la medicación carminativa es muy poco usada en la terapéutica moderna.

REFERENCIAS

ADAMS, W.L. and B.B. CLARK. The effect of aluminium hydroxide gel on gastric secretion. Am. Journ. Physiol., 141, 255, 1944.

ALEXANDER, B., LORENZEN, E., HOFFMAN, R. and A. GARFINKEL. The effect of ingested mineral oil on plasma carotene and vitamin A. Proc. Soc. Exper. Biol & Med., 65, 275, 1947.

BORISON, H.L. and S.C. WANG. Physiology and Pharmacology of vomiting. Pharmacol. Rev., 5, 193, 1953.

BRAND, E.D., HARRIS, T.D., BORISON, H.L. and L.S. GOODMAN. The anti-emetic activity of 10- (. -dimethylaminopropyl)-2-chlorophenothiazine (Chloropromazine) in dog and cat. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 110, 86, 1954.

CANTAROW, A., WIRTS, C.W., SNAPE, W.J. and L.L. MILLER. The effect of certain choleretic agents on excretion of pigment and bromsulfatalein in bile. Am. Journ. Physiol., 154, 506, 1948.

COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., KOLSKY, M. et P. KOETSCHET. Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine (4560 R.P.). Etude expérimentale d'un nouveau corps utilisé dans l'anesthésie potentialisée et dans l'hibernation artificielle. Arch. Internat. Pharmacodyn., 92, 305, 1953.

CURTIS, A.C. and E.M. KLINE. Influence of liquid petrolatum on the blood content of carotene in human beings. Arch. Int. Med., 63, 54, 1939.

FANTUS. B. and J.M. DYNIEWICZ. Phenolphthalein studies: elimination of phenolphthalein. J.A.M.A., 110, 796, 1938.

GREENGARD, H., ATKINSON, A.J., GROSSMAN, M.I. and A.C. IVY. The effectiveness of parenterally administered "enterogastrone" in the prophylaxis of recurrences of experimental and clinical peptic ulcer. Gastroenterology, 7, 625, 1946.

IVY, A.C. Cholecystagogues, choleretics and cholepoietics. Gastroenterology, 3, 54, 1944.

LEYS, D.G. Toxic reactions to sodium dehydrochlorate Brit. Med. Journ.. 1, 198, 1944.

MARTIN, G.J. and J. WILKINSON. The neutralization of gastric acidity with anion exchange resins. Gastroenterology, 6, 315, 1946.

RAFSKY, H.A., NEWMAN, B. and S. SEIDENBERG. The new isolated active principles of Senna. A preliminary report. Am. Journ. Digest. Dis., 12, 221, 1945.

ROSENTHAL, M., CAIRNCROSS, S.E. and M.G. GRAY. A soluble phenolphthalein laxative. Am. Journ. Digest. Dis., 14, 143, 1947.

SCHWEIG. K. The use of methylcellulose as a bulk laxative. New York State Journ. Med., 48, 1822, 1948.

SMITH, F.H. Monreactive aluminum hydroxide in the treatment of peptic ulcer. Gastroenterology, 8, 494, 1947.

ZAPATA ORTIZ, V., PALMA, G. y J. HARRISON. Estudio farmacognósico y farmacodinámico de Mentzelia Cordifolia Dombey: Ensayo terapéutico en pacientes con úlcera péptica. Rev. Viernes Médico, 5, 186, 1954.

CAPITULO XV

DROGAS USADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA TOS

Las vías respiratorias están normalmente humedecidas y protegidas por la secreción de sus células productoras de mucus. En condiciones normales la cantidad de mucus es insuficiente para despertar tos y expectoración, pero en procesos patológicos como bronquitis, traqueítis, etc. o por contacto con substancias irritantes, la secreción aumenta y es expulsada con la tos. Como se comprende, la tos puede ser originada por hipersecreción bronquial, por simple irritación o inflamación de la mucosa laríngea o bronquial, y por otras muchas causas.

La tos cumple una función útil cuando existe gran cantidad de expectoración que eliminar, pero cuando es frecuente y prolongada, a la vez que improductiva o seca como comúnmente se le llama, puede ser nociva, porque, además de ser fatigante, con los golpes de tos aumenta la presión del aire en los pulmones con la consiguiente sobredistensión de las paredes alveolares. Una tos improductiva debe ser tratada sintomáticamente con antitusígenos como la codeína o sucedáneos. En cambio, la productiva no muy intensa puede ser de utilidad en la eliminación de mucus cuando éste es muy copioso o viscoso. Pero tal tos puede, a la vez, diseminar la infección respiratoria a otros territorios pulmonares y, por cierto, contaminar el aire circundante. En los pacientes con tos productiva, se debe administrar expectorantes que fluidificando las secreciones bronquiales faciliten su expulsión.

En el capítulo de opio, hemos estudiado con toda amplitud los antitusígenos. Ahora revisaremos los expectorantes.

La mayoría de las drogas que se usan como expectorantes han sido introducidas en terapéutica en forma bastante empírica, ya que se carece de técnicas adecuadas para la demostración experimental de sus efectos.

ACIDO BENZOICO Y SUS SALES

El ácido benzoico se elimina por vía bronquial. Se encuentra en los llamados bálsamos del Perú, de Benjuí y de Tolú, y en forma de ácido hipúrico en la orina de los herbívoros. Desde antiguo se le ha concedido ligero efecto antiséptico, a la vez que estimulante y fluidificante de las secreciones.

El benzoato de sodio, que es su sal más usada, puede ser administrado a dosis media de 4 a 8 gramos cada 24 horas, principalmente en soluciones a tomar por cucharadas, cada 2 ó 3 horas. Su toxicidad es muy baja ; grandes dosis, sin embargo, pueden producir intoxicación de tipo fenólico, como náuseas, vómitos, diarreas, disnea, hipotermia y colapso. Se le usa de preferencia en el tratamiento de las bronquitis crónicas, bronquiectasias y en el período de cocción de la bronquitis aguda.

EUCALIPTOL

El eucaliptol es el principal componente del aceite de eucaliptus, substancia que se obtiene por destilación de las hojas del Eucaliptus globulus y otras variedades, todas ellas muy difundidas en nuestro país.

El eucaliptol es una substancia aromática, volátil, soluble en alcohol y en aceite. Administrado por vía oral se absorbe fácilmente y se elimina en buena proporción por el aparato respiratorio fluidificando la secreción bronquial y, según algunos autores, actuando también como antiflogístico y antiséptico de las mucosas respiratorias.

Se le usa a la dosis de 1 a 2 gramos al día en forma de perlas o cápsulas, o inyectado intramuscularmente en soluciones oleosas. También puede ser usado en inhalaciones, agregando 4 a 5 cc. a medio litro de agua hirviendo. Dosis de 20 a 30 cc. de eucaliptol, pueden producir mareo, excitación nerviosa, hipotensión arterial y muerte.

GOMENOL

Esencia extraída por destilación de las hojas de árbol "Melaleuca viridiflora". Es un aceite de color amarillo limón, de olor fuerte y agradable, y de propiedades y usos semejantes a los del eucaliptol.

Se le emplea también en gotas nasales, en forma de aceite gomenolado al 10 ó 20%.

TREMENTINA

El aceite de trementina (esencia o espíritu de trementina) se prepara por destilación de las resinas de diversas coníferas, principalmente del Pinus palustris.

Aplicada localmente a la piel o mucosas es irritante y revulsiva. Después de 2 ó 3 días de la inyección intramuscular de 1 a 2 cc. de trementina aparece una tumefacción inflamatoria que con frecuencia llega a la formación de "abscesos estériles", procedimiento que se emplea en los estudios experimentales de la inflamación y que se usó en el tratamiento de procesos infecciosos y septicémicos, pero que ahora ha sido abandonado. (Su mecanismo de acción en este último caso no ha sido esclarecido).

La absorción cutánea de la trementina es pobre. Administrada por vía gástrica o parenteral, se elimina en parte por las vías respiratoria y urinaria.

La esencia de trementina se usa como expectorante en forma de inhalación de sus vapores, agregando una cucharada de esencia de trementina a medio litro de agua hirviendo, aunque en esta forma el vapor de agua de por sí juega un papel importante en la fluidificación del mucus bronquial y en el alivio de la mucosa inflamada. También se le puede usar por vía oral.

Un derivado importante de la trementina es la Terpina, substancia que tiene efectos semejantes pero que es menos irritante, menos desagradable y menos tóxica que la trementina. Las dosis de hidrato de terpina, que es la forma en que generalmente se le administra, es de 0.3 gr. por vía oral, cuatro a seis veces al día.

CREOSOTA Y GUAYACOL

La creosota se obtiene de la destilación de la madera y es una mezcla de fenoles derivados del alquitrán de madera. Sus dos principales constituyentes son el guayacol y el creosol. El guayacol constituye el 60 a 90% de la creosota. Ambas drogas son absorbidas en el tracto gastrointestinal y, en este caso, eliminadas por la orina en combinación con los ácidos sulfúrico y glucorónico, pero cuando son inyectados endovenosamente, en buena proporción se eliminan por la orina. Han sido muy empleadas en la tuberculosis pulmonar. Igualmente se les ha empleado como expectorantes en las bronquitis crónicas y en las bronquiectasias. La preparación más comúnmente usada ha sido el carbonato de creosota a la dosis de 0.5 a 1 cc. diluído en agua o leche, cada cuatro horas.

AMONIACALES

Los productos de amonio que se usan como expectorantes son el cloruro, el acetato, el carbonato y el licor anisado amoniacal. Son eliminados en parte por los bronquios, aumentando y fluidificando las secreciones y estimulando la motilidad de las pestañas vibrátiles.

Se cree que actúan como expectorantes en forma refleja, al irritar la mucosa del estómago.

Las dosis expectorantes de las sales de amonio varían entre 4 y 6 gramos cada 24 horas.

YODUROS

Los yoduros usados como expectorantes son de preferencia los de sodio y potasio, que en parte se eliminan por la mucosa bronquial licuando o reduciendo la viscosidad de sus secreciones. Se les usa como expectorantes principalmente en la bronquitis crónica y en el asma bronquial. Están contraindicados en la tuberculosis pulmonar.

También se supone que el efecto expectorante de los yoduros, en parte se debe a su acción irritante sobre la mucosa gástrica. Se les administra en forma de solución saturada de yoduro de potasio o de sodio, a la dosis de 2 a 3 gotas en agua, cada 2 ó 3 horas.

SAPONINAS

Las saponinas son productos de origen vegetal. Se encuentran sobre todo en la saponaria, en la quilaya, polígala y zarzaparrilla.

Las saponinas reducen la tensión superficial y producen espuma, acción parecida a la del jabón de donde deriva su nombre. Son tóxicas, aumentan la permeabilidad de la membrana celular y producen hemólisis. Producen bradicardia e hipotensión arterial, y, sobre el aparato digestivo, aparte de la inflamación de las mucosas, a dosis fuertes producen náuseas, vómitos y diarreas.

Su acción expectorante es interpretada como de origen reflejo, a partir de la mucosa gástrica inflamada.

En Terapéutica se usa la infusión de polígala a la dosis de 50 a 60 cc. cada 24 horas, o la tintura de quilaya a la dosis de 2 gramos en el mismo período.

Ipecacuana. — En el capítulo de amebicidas nos hemos ocupado de la farmacología de la ipeca. Por su propiedad expectorante se le emplea en las

bronquiectasias y en las bronquitis crónicas, en forma de "Jarabe de Ipeca" a razón de 0.5 a 1 cc. para los adultos y 5 gotas en los niños menores de un año, agregando una gota más por cada año de edad.

REFERENCIAS

ALSTEAD, S. Potasium iodide and ipecacuanha as expectorants. Lancet, 2, 932, 1939.

BANYAI, A.L. Management of cough in daily practice. J.A.M.A., 148, 501, 1952.

BOYD, E.M. The cough syrup. Brit. Med. Journ. 2, 735, 1946.

BOYD, E.M. Expectorants and respiratory-tract fluid. Pharmacol. Rev., 6, 521, 1954.

BOYD, E.M. and M.E. PALMER. The effect of Quillaia, Senega, Squill, Grindelia, Sanguinaria, Chionanthus and Dioscorea upon the output of respiratory tract fluid. Acta pharmacol. et toxicol., 2, 235, 1946.

BOYD, E.M. and G.L. PEARSON. On the expectorant action of volatile oils. Am. Journ. Med. Scien., 211, 602, 1946.

BROWN, C.L. Use of expectorants. J.A.M.A., 109, 268, 1937.

PERRY, W.F. and E.M. BOYD. A method for studying expectorant action in animals by direct measurement of the output of respiratory tract fluids. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 73, 65, 1941.

CAPITULO XVI

DROGAS QUE ESTIMULAN LA MOTILIDAD UTERINA

El útero es un órgano que sufre notables variaciones anatómicas y funcionales durante el ciclo menstrual y el embarazo. En condiciones normales, pesa alrededor de 50 gramos y tiene una capacidad de más o menos 5 cc.; al final del embarazo, su peso puede llegar a un kilo y su capacidad a 5 litros. Está inervado por fibras adrenérgicas y colinérgicas, y su sensibilidad a los fármacos es mayor durante el período menstrual y el embarazo.

Su motilidad puede ser estimulada por drogas colinérgicas, histamina, purgantes drásticos, hidrastis-canadiensis, quinina, alcaloides del cornezuelo de centeno, extracto de retrohipófisis, etc., pero sólo tiene interés terapéutico: la quinina que será estudiada ampliamente en el capítulo de antimaláricos, los alcaloides del cornezuelo de centeno, en gran parte ya estudiados en el capítulo de sistema nervioso vegetativo, y el extracto del lóbulo posterior de la hipófisis.

Períodos del parto

Antes de estudiar las drogas oxitócicas o estimulantes de la motilidad uterina, conviene hacer una breve exposición de los llamados períodos o estadíos del parto.

Primer período o de dilatación. — Comprende los fenómenos que se presentan desde el momento en que se inician las contracciones expulsivas hasta la completa dilatación del cuello uterino. Durante este período se rompen las membranas o bolsa de las aguas. En un parto normal, dura alrededor de 16 horas en las primíparas y, de 8 a 12 en las multíparas.

Segundo período o de expulsión. — Está representado por la salida del niño no sólo de la cavidad uterina sino por completo del antro materno. Este período dura de 2 a 3 horas en las primíparas y, 15 a 30 minutos, en las multíparas. Es esencial que durante este período las contracciones uterinas conserven su energía, a la vez que ayuda mucho a la expulsión el esfuerzo simultáneo y voluntario de la madre.

Tercer período o placentario. — Comprende el tiempo que media entre el nacimiento del niño y la expulsión de la placenta. Normalmente sólo dura algunos minutos.

Hay casos, sin embargo, en que el parto no sigue con regularidad los fenómenos que acabamos de exponer. Pueden ocurrir demoras de diversa causa durante el primer y segundo períodos, y gran pérdida de sangre o retención de la placenta en el tercero.

ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO

En el capítulo dedicado al sistema nervioso vegetativo hemos estudiado con amplitud la farmacología de estos productos. Hemos visto particularmente sus acciones antiadrenérgicas. Ahora, estudiaremos sus propiedades oxitócicas.

Ya hemos dicho que desde la Edad Media las comadronas usaban el cornezuelo de centeno para estimular las contracciones uterinas durante el parto, y que eran frecuentes los abortos en el curso de las intoxicaciones colectivas que se presentaron en dicha época como consecuencia de la ingestión de pan de centeno contaminado con el hongo.

Recién en 1808, con motivo del trabajo de John Stearns, médico de Nueva York, el cornezuelo fue oficialmente introducido en Terapéutica como medicamento oxitócico, pero como aun no se conocían las substancias responsables de su acción, se usó la droga cruda o sencillas preparaciones de la misma, hasta 1875 en que Tanret aisló la Ergotoxina.

A partir de este descubrimiento se vienen aislando nuevos alcaloides y, lo que es igualmente interesante, se han introducido modificaciones en su fórmula con lo que se consigue resultados de positivo valor. De este modo, de los efectos inconstantes y a veces tóxicos que se presentaban con los preparados impuros se ha pasado a una terapéutica más segura y controlable, al emplear los alcaloides purificados.

¿En qué momento del parto deben utilizarse los alcaloides del cornezuelo?. Ya desde 1808, en que con fundamento científico Stearns introdujo el cornezuelo de centeno en la Terapéutica, surgió la pregunta de si esta droga debería recomendarse sólo como hemostático post-partum, o también como oxitócico para acelerar el parto. Después de extensa controversía se llegó al acuerdo de que el cornezuelo debería recomendarse únicamente como hemostático post-partum.

Para que se produzca el parto es indispensable la concurrencia de los factores siguientes : contracciones de la fibra uterina con una frecuencia e intensidad crecientes, dilatación conveniente del cuello uterino y, por último, que las contracciones del cuerpo no se acompañen de contractura del cuello.

Después de la expulsión de la placenta es preciso que el tamaño del útero regresione para evitar la hemorragia. Mediante la contracción de las fibras circulares y longitudinales que en este órgano forman a manera de una malla, se produce la obliteración o ligadura fisiológica de los vasos que circulan en la pared uterina.

Con el uso de extractos impuros de cornezuelo durante el parto, muchas veces se obtenían resultados contraproducentes porque en lugar de alternar períodos convenientes de contracción y de reposo, se producía a manera de una única y larga contracción que comprometía tanto al cuerpo como al cuello uterinos, lo que impedía la progresión del parto y ponía en peligro la vida del niño. De todo esto se deduce que la aplicación de los extractos sólo está plenamente justificada después de la completa evacuación uterina, en los casos de hemorragia por atonía del órgano.

El uso de los alcaloides químicamente puros, a la vez que permite una dosificación más exacta, no reviste los peligros del empleo de los extractos. Como veremos, hay alcaloides que manejados con cuidado y por personas experimentadas pueden ser usados inclusive para estimular el trabajo del parto.

Los alcaloides del cornezuelo que tienen interés como exitócicos son la ergotoxina y ergotamina ; y la ergonovina y metilergonovina, también llamadas ergobasina y metileorgobasina.

ERGOTOXINA. — Como la ergotoxina no es un alcaloide sino la mezcla de tres de ellos en proporciones variables, sus efectos son inconstantes. Además, es un tanto tóxica sobre los centros cardiovasculares y respiratorios. La contracción uterina que produce es intensa, global y casi sin intervalos de reposo, por lo que su uso sólo estaría justificado como hemostático post-partum.

ERGOTAMINA. — La ergotamina se aplica como hemostático post-partum. La preferencia de su uso se basa en la menor intensidad de sus efectos, por lo que se les puede controlar mejor.

ERGOBASINA. — La ergobasina en comparación con la ergotamina, tiene acción más rápida, pero a la vez de menor duración. Además, tiene muy poco efecto antiadrenérgico.

Aunque a dosis terapéuticas no produce tetanización uterina, su uso, al igual que el de la ergotoxina y ergotamina, se recomienda especialmente para detener las hemorragias post-partum.

METIL ERGOBASINA. — La metil-ergobasina es un alcaloide semisintético que pertenece al grupo amino-alcohol. Su acción oxitócica es una y media a dos veces más intensa que la de la ergobasina y no produce hipertensión arterial. Tiene la ventaja sobre los otros alcaloides de que en *concentraciones relativamente pequeñas y con el debido cuidado*, puede ser usada para la inducción y estímulo del parto.

En lo que se refiere a los *alcaloides hidrogenados*, en vez de contracción, producen relajación del útero y vasos. En tanto que la ergotamina provoca contracción del útero acompañada de hipertensión arterial, la dihidroergotamina produce relajación de este órgano, pudiendo inclusive impedir el efecto oxitóxico de subsiguientes dosis de ergotamina.

PRINCIPIO OXITOCICO DEL LOBULO POSTERIOR DE HIPOFISIS

Dale en 1906 fue el primero en demostrar el efecto oxitócico del extracto del lóbulo posterior de la hipófisis. Ya desde 1895 Oliver y Shaefer habían comprobado que la inyección endovenosa de este extracto produce vasoconstricción e hipertensión arterial, y en 1912 Van der Velde demostró su efecto antidiurético.

Originalmente se creyó que los tres efectos del extracto eran debidos a la presencia de una sola hormona, pero poco después se aceptó que se trataba por lo menos de dos hormonas; una responsable de las acciones hipertensora y antidiurética, y otra, del efecto oxitócico. Este supuesto cobró gran fundamento cuando en los laboratorios Parke Davis, Kamn y colaboradores separaron del extracto dos fracciones : una, el llamado Pitresin o vasopresina provista de acciones hipertensora y antidiurética y sin efecto oxitócico, y la otra Pitocin u oxitocina, responsable de la acción oxitócica y sin efectos sobre la presión arterial y la diuresis. Ultimos estudios han reactualizado el concepto de que se trata de una sola hormona provista de tres acciones. Van Dyke ha aislado una proteína del lóbulo posterior de la hipófisis de buey, y mediante la constancia de su solubilidad y su comportamiento al ser ultracentrifugada o sometida a la electroforesis ha demostrado que es una substancia pura. El peso molecular de esta proteína es de 30,000; tiene un alto contenido de azufre (4.9%) casi todo en forma de cistina, y se le conoce con el nombre de *Pituitrina*, estando provista de las tres acciones señaladas. Parece, pues, que las fracciones obtenidas por Kamn y colaboradores representan sólo productos de desdoblamiento de la molécula de la hormona.

ACCIONES DE LA PITUITRINA

Acción hipertensora. — La inyección de pituitrina o de vasopresina produce hipertensión arterial al actuar directamente sobre los vasos, produciendo vasoconstricción arteriolar y capilar.

Esta hipertensión es menos abrupta y elevada que la producida por la adrenalina, pero su duración es mayor. Después que la presión arterial retorna a su primitivo nivel, una segunda inyección de pituitrina produce efecto mucho menor. El efecto de una tercera dosis es menor aún, y así sucesivamente, hasta que desaparece la respuesta; es decir, se produce el fenómeno de taquifilaxis.

Poco después de la inyección, disminuye la frecuencia del pulso, el volumen minuto y el consumo de oxígeno por la fibra miocárdica, pero enseguida el pulso se acelera y tanto el volumen minuto como el consumo de oxígeno aumentan. La vasopresina y la pituitrina producen vasoconstricción coronaria y cambios electrocardiográficos caracterizados por modificaciones de la onda T.

Acción antidiurética. — El lóbulo posterior de la hipófisia controla los mecanismos de reabsorción de agua en el riñón, manteniendo dentro de límites normales las condiciones de hidratación del organismo. En estados de deshidratación, la hipófisis intensifica la producción de su principio antidiurético incrementando la reabsorción de agua en la porción distal del asa de Henle. Al contrario, durante los estados de hiperhidratación, disminuye o se suprime la secreción de esta hormona con el consiguiente aumento de la diuresis.

En los casos de ablación o atrofia de la retrohipófisis se produce la llamada *diabetes insípida,* condición en que el riñón pierde su capacidad de concentrar la orina y sobreviene intensa poliuria y polidipsia. La diabetes insípida puede ser controlada con la administración de pituitrina, pero reaparece al suspenderse el tratamiento. Se le da el nombre de insípida porque la orina eliminada es bastante diluída y sin los altos niveles de glucosa de la "diabetes mellitus".

Efecto oxitócico. — La hormona oxitócica, como su nombre lo indica, estimula la motilidad del útero. Es un efecto directo sobre la fibra uterina, lo cual puede ser demostrado en segmentos aislados de este órgano. La gestación y las hormonas del ovario facilitan la acción de la hormona oxitócica. En general, el útero resulta más sensible a la hormona oxitócica en los últimos estadíos del embarazo y durante el trabajo del parto, por lo que su uso está muy difundido en Obstetricia. El efecto oxitócico empieza a manifestarse a los 2 ó 3 minutos de la inyección subcutánea o intramuscular, rápidamente alcanza su máxima intensidad y declina a los 15 ó 20 minutos. Generalmente aumenta el número e intensidad de las contracciones uterinas, pero a veces se produce espasmo tetánico de sus fibras que puede dar lugar a la muerte del niño por asfixia (falta de circulación en los vasos del cordón umbilical) o a ruptura del útero. Es en atención a estas razones que la hormona oxitócica tiene su aplicación principal como hemostático uterino post-partum. Su empleo durante el primer y segundo período del parto está proscrito en opinión de muchos obstetras. Sin embargo, a dosis muy pequeñas y administradas por personas experimentadas puede usársele en los casos de fatiga o *inercia uterina.* Por ejemplo, se le puede administrar endovenosamente a razón de 2 a 3 unidades de pituitrina en 1,000 cc. de solución glucosada y a un ritmo de 40 gotas por minuto.

Otras acciones del extracto de lobulo posterior de la hipofisis

Respiración. — Por acción de la pituitrina, al principio las respiraciones son amplias y profundas, pero después se hacen superficiales y espaciadas. La inyección repetida termina por no producir efecto.

Aparato gastrointestinal. — Estimula las contracciones del estómago e intestino, así como las de la vejiga urinaria.

Secreción láctea. — Aparentemente la secreción láctea se intensifica por acción de la pituitrina. En realidad, esta hormona no aumenta la formación de leche sinó que facilita su salida al contraer los músculos lisos de las glándulas mamarias. Este efecto no es bloqueado por los anticolinérgicos.

Metabolismo general. — Dosis elevadas de extracto de hipófisis posterior producen hiperglicemia. El principio vasopresor puede producir degeneración grasa del hígado de ciertos animales. En los primeros momentos la pituitrina disminuye el consumo de oxígeno, pero a continuación lo incrementa.

Acción sobre los melanóforos. — El lóbulo intermedio de la hipófisis o "pars intermedia" libera un principio llamado "Intermedina" que dilata los melanóforos y produce cambios de color en los sapos (la piel se hace más oscura por algunos momentos). Aunque esta acción no corresponde al lóbulo posterior, la consideramos aquí porque los extractos de este lóbulo contienen intermedina, debido a que en las especies animales de donde se le extrae, la pars intermedia está íntimamente ligada al lóbulo posterior.

Aplicaciones terapéuticas de la pituitrina

Además de sus aplicaciones en Obstetricia y en el tratamiento de la diabetes insípida, se le emplea en los casos de atonías intestinales y vesicales de origen toxiinfeccioso o post-operatorio. También, por su efecto excito-motor intestinal es inyectada a los pacientes en quienes se ha de tomar radiografías de vesícula biliar, con el objeto de evacuar los gases del colon y evitar la confusión en casos de litiasis. Finalmente, se usa en el tratamiento sintomático del herpes zoster.

REFERENCIAS

BACHINSKY, W.M. and M.G. ALLMARK. On the oxytocic activity of pitocin and pitressin on isolated segments of mammalian uteri by a graded response method. Journ. Am. Pharm. Assoc. (Scient. Ed.) 36, 73, 1947.

BARGMANN, W. and E. SCHARRER. The site of origin of the hormones of the posterior pituitary. Am Scientist, 39, 255, 1951.

DICKER, S.E. and C. TYLER. Estimation of the antidiuretic, vasopressor and oxytocic activity in the pituitary gland of dogs an puppies. Journ. Physiol., 120, 141, 1953.

LEVEQUE. T.F. and E. SCHARRER. Pituicytes and the origin of the antidiuretic hormone. Endocrinology, 52, 436, 1953.

MURPHY, D.P. The contractile response of the pregnant human uterus to posterior pituitary extract. Am. Journ. Obst. & Gynec., 41, 274, 1941.

ROTHLIN, E. The pharmacology of the natural and dihydrogenated alkaloids of ergot. Bull. Acad. Suisse d. Scien. Med., 2, 1, 1946.

ROTHLIN, E. Conferencias de Farmacología pronunciadas en América Latina. El Ateneo. Buenos Aires. 1953.

STOLL, A. and A. HOFMANN. Alkaloids of the ergotoxine group. Helvet. Chim. Acta, 26. 1570, 1943.

WOODBURY, R.A., HAMILTON, W.F., VOLPITTO, P.P., ABREU, B.E. and H.T. HARPER, Jr. Cardiac and blood pressure effects of pitocin (oxytocin) in man. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 80, 95, 1944.

WOODBURY, R.A., HAMILTON, W.F., ABREU, B.E., TORPIN, R. and P.H. FRIED. Effects of posterior pituitary extract, oxytocin (pitocin) and ergonovine hydracrylate (ergotrate) on uterine, arterial, venous and maternal effective placental arterial pressures in pregnat humanas. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 80, 256, 1944.

CAPITULO XVII

DROGAS QUE ACTUAN SOBRE LA SANGRE Y ORGANOS HEMATOPOYETICOS

En este capítulo nos ocuparemos de la sangre como agente terapéutico, de sus derivados y substitutos, de las drogas antianémicas, de los modificadores de la coagulación, y de las drogas usadas en el tratamiento de las hiperglobulias.

SANGRE, SUS FRACCIONES Y SUBSTITUTOS

La indicación exacta de la transfusión sanguínea corresponde a los casos de anemia aguda, es decir en la hemorragia y en el shock por hemorragia. En estos casos la sangre administrada debe restituir el volumen sanguíneo perdido.

En la anemia crónica de diversa etiología se hacen transfusiones de sangre total de pequeño volumen (200 cc.) a repetición en el transcurso de varios días, cuando se requiere mejorar las condiciones generales del enfermo. El empleo de sangre tiene el inconveniente de precisar el conocimiento previo del grupo a que pertenece la que se va a administrar, así como el grupo sanguíneo del paciente, a fin de prevenir los serios accidentes que se producen por incompatibilidad sanguínea. Además de estos riesgos, la transfusión no bien reglamentada entraña el peligro de transmisión de enfermedades como la hepatitis viral, el paludismo y la sífilis.

El plasma se utiliza en el tratamiento del shock cuando no se tiene a la mano sangre total. Como fuente de proteínas, está indicado en el edema por hipoproteinemia. Puede ser fácilmente separado de los elementos celulares y luego desecado mediante evaporación al vacío; forma en la que se le puede mantener durante tres a cinco años, bastando la adición de cantidades proporcionales de agua o solución fisiológica para que quede en condiciones de ser empleado.

El plasma, a su vez, puede ser fraccionado en los elementos que lo constituyen y éstos ser usados en funciones específicas. La *albúmina* tiene gran aplicación debido a que ejerce el 80% del poder oncótico del plasma y puede ser disuelta sin la adición de cloruro de sodio.

La inyección de 25 gramos de albúmina en 100 cc. de agua ejerce una presión oncótica equivalente a la de 500 cc. de plasma. Se le usa en el tratamiento de procesos caracterizados por hipoproteinemia como la nefrosis, en otros edemas de origen hipoproteico y en la cirrosis hepática.

La *fibrina* también tiene aplicación importante. Se le utiliza en cirugía general como hemostático en la forma llamada "espuma de fibrina", y en cirugía plástica y neurocirugía, en la forma de láminas.

En la *globulina* del plasma se ha podido identificar un factor que tiene

aplicación como hemostático en las intervenciones quirúrgicas o en las hemorragias de los pacientes con hemofilia. La fracción *gama-globulina* del suero contiene los anticuerpos de las enfermedades a las que el paciente se ha hecho inmune, por lo que se le usa en el tratamiento y profilaxis de algunas enfermedades infectocontagiosas.

Substitutos del plasma. — En el capítulo de "diuréticos" hemos estudiado una serie de productos que, aunque no pueden ser considerados como substitutos del plasma en la amplia acepción de la palabra, se les emplea para mantener el volumen circulante y para aumentar la presión osmótica coloidal de la sangre. Los principales productos de este grupo son : la albúmina, el dextrán, la polivinilpirrolidona, la gelatina y oxigelatina, las proteínas plasmáticas animales y la acacia.

DROGAS USADAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS FERROPENICAS

El vocablo anemia, en sentido general, se refiere a una condición patológica caracterizada por disminución de la tasa de hemoglobina, ya sea por disminución del número de hematíes circulantes o por merma del contenido de hemoglobina de los hematíes, aunque éstos se encuentren en número normal. En la mayoría de los casos concurren ambos factores.

En la etiología de la anemia juegan papel tanto factores que inhiben la eritropoyesis (menor producción) como factores que aceleran la destrucción de glóbulos rojos (hemólisis). Se presenta anemia en las enfermedades consuntivas como el cáncer, tuberculosis, etc.; deficiencias nutritivas con bajo aporte de hierro o de vitamina B_{12}, etc.; pérdida crónica de sangre como ocurre en algunos casos de hemorroiditis, úlceras sangrantes, etc.; defecto en la formación de hematíes como en la anemia aplástica; destrucción exagerada de eritrocitos como en el paludismo, ictericia hemolítica, sickle-cell anemia, etc.. de donde se desprende que su tratamiento racional presupone el conocimiento de su etiología.

Teniendo en consideración la concentración de hemoglobina en el hematíe, se ha clasificado a las anemias en normocrómicas, hipocrómicas e hipercrómicas, pero ya no se acepta esta clasificación porque se ha desechado el concepto de hipercromía. En cuanto a los hematíes, en atención a su tamaño se les clasifica en normocitos, microcitos y macrocitos.

La anemia que se instala inmediatamente después de una hemorragia es normocítica y normocrómica, porque los hematíes que han quedado en circulación son normales en tamaño y contenido de hemoglobina.

En las anemias por carencia de hierro, como ocurre en la llamada "clorosis de la pubertad de las niñas", los hematíes generalmente se encuentran en número normal, pero como su tamaño y contenido de hemoglobina es menor, corresponden al tipo de anemias microcíticas hipocrómicas. Esta forma de anemia también puede observarse en las mujeres con metrorragia o menometrorragia, durante el embarazo y en todo tipo de hemorragia crónica.

Mecanismo de formación de la sangre

Origen de la hemoglobina. — La hemoglobina es una proteína conjugada, integrada por un pigmento que contiene hierro ligado a una proteína del tipo de la histona llamada globina. La parte de la molécula de hemoglobina

a la que se une el hierro es una *porfirina*, que químicamente está formada por la unión de cuatro anillos pirrólicos. La hemoglobina-porfirina es una metaloporfirina en la que el átomo de hierro se encuentra en forma ferrosa (Fe^{++}). A esta porfirina se le conoce como *núcleo Hem* que también es constituyente de otros sistemas oxidativos.

MADURACIÓN GLOBULAR. — La maduración globular es un proceso complejo en el que intervienen varios factores. Requiere el aporte adecuado de Fe y al parecer, aunque en mucho menor proporción, de otros metales como Cu, Co, Mb y posiblemente manganeso. Precisa también de un abastecimiento adecuado de proteínas formativas del elemento celular.

El proceso de maduración está gobernado por substancias catalíticas que comandan el metabolismo de las porfirinas. En este complejo podemos citar a la vitamina C, substancias relacionadas con el complejo vitamínico B tales como la Vit. B_{12} y el ácido fólico, la hormona tiroidea, etc.

HIERRO

El hierro es un constituyente normal de la hemoglobina. Debido a sus actividades biocatalíticas participa en las reacciones de óxido-reducción de todas las células vivientes. Su aporte deficiente da lugar a la aparición de anemia. La proporción más alta de hierro en el organismo (65 a 70%) está en los eritrocitos y en los músculos. Después viene, en orden de importancia, la reserva de Fe de la ferritina que alcanza el 15%. Se estima que la cantidad de hierro ligado a otros constituyentes conocidos asciende solamente al uno por ciento.

La administración de hierro es indispensable en el tratamiento de las anemias de tipo microcítico hipocrómico. Por lo general, su administración en estos casos produce efectos sorprendentes, que empiezan a aparecer después de algunos días de tratamiento, pudiendo observarse al principio un aumento de reticulocitos seguido de un acelerado aumento del número de hematíes y de su contenido de hemoglobina. Al aproximarse a los valores normales la celeridad de la regeneración disminuye y, por último, se estabiliza una vez alcanzada la normalidad. Conforme aumenta la hemoglobina, la piel recobra su color natural y mejora el apetito, así como las energías físicas y otros síntomas que acompañan a la anemia. Se estima que en condiciones normales, diariamente es destruído alrededor del 0.83% de los eritrocitos circulantes. En otras palabras, el promedio de vida de los eritrocitos es de 120 días. Su concentración en la sangre de un hombre normal es alrededor de 5 millones por milímetro cúbico, y sus valores de hemoglobina son de 15.5 gramos por 100 cc. de sangre.

El organismo adulto normal contiene entre 3 a 5 gramos de hierro, casi todo en forma compleja, ligado a moléculas proteicas de dos clases : 1) las que contienen hierro como parte de un heme o unidad porfirínica (cada molécula de heme contiene un átomo bivalente de hierro en el centro de un anillo porfirínico. La unión de cuatro moléculas de heme a la globina da lugar a la hemoglobina), 2) las que contienen hierro no ligado a un anillo porfirínico.

Entre las proteínas hémicas está comprendida la hemoglobina. El O_2 de la respiración circula por la sangre ligado a un átomo de Fe de una de las unidades porfirínicas.

Los compuestos no hemínicos más conocidos son : 1) la *transferrina o siderofilina*, proteína de un peso molecular de 90,000 que puede transportar dos átomos de hierro a la corriente sanguínea transformándose en complejo hierrotransferrina. Sin fierro la transferrina es incolora; con iones férricos o fe-

rrosos adquiere un color salmón. La inyección endovenosa de hierro da lugar a una rápida saturación del poder de captación de este metal por el suero, de tal modo que el exceso de hierro no saturado por la transferrina produce efectos tóxicos. 2) La *ferritina*. Al ser absorbido el hierro en el intestino, entra a las células en forma ferrosa y ahí es oxidado al estado férrico y entra en combinación con una proteína, la apoferritina para formar la ferritina, substancia de color pardo que después es almacenada preferentemente en el bazo, hígado y médula ósea, órganos en los que se le puede encontrar en alta concentración y constituyendo la forma normal de almacenamiento del hierro.

Se puede considerar que la ferritina tiene tres funciones fisiológicas fundamentales : a) servir de depósito de Fe de reserva en el organismo, b) limitar la cantidad de hierro que puede ser recibida por las células mucosas. (La ferritina además de su rol en el almacenamiento de hierro actúa como un regulador de la absorción de este metal), c) intenso efecto inhibidor de la acción vasoconstrictora de la adrenalina, por lo que se supone que interviene en el síndrome de shock irreversible, en la hipertensión y en el control fisiológico de la hemodinamia. Además, se supone que juega un papel en la antidiuresis. 3) La *hemosiderina* se encuentra siempre junto a la ferritina con la cual guarda estrechas relaciones estructurales, pero su contenido de hierro es casi el doble. Parece que se forma toda vez que la cantidad de Fe depositada es demasiado grande para ser movilizada por el mecanismo de la ferritina.

ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DEL HIERRO. — El conocimiento de la absorción, metabolismo y excreción del hierro se ha ampliado notablemente en los últimos años, gracias al empleo de sus isótopos radioactivos.

Para ser absorbido, el hierro tiene primero que ser convertido en sal ferrosa ionizable y soluble. La acidez del jugo gástrico favorece este fenómeno.

El ácido ascórbico y los alimentos que lo contienen aumentan la absorción de hierro en los pacientes aclorhídricos. Es principalmente absorbido en el duodeno, pero las células de las mucosas del tubo digestivo regulan su ingreso al organismo. En las anemias ferropénicas la absorción aumenta notablemente.

La ingestión de una dosis muy alta motiva, algunas horas después, el estado conocido como "bloqueo mucoso de Hahn", durante el cual las células de la mucosa gastrointestinal impiden la absorción de este metal durante las 12 a 24 horas siguientes. Las investigaciones con hierro radioactivo indican que el contenido de este elemento en el organismo está regulado más por la absorción que por su eliminación.

Una vez absorbido, el hierro pasa a la sangre donde es transformado en transferrina, desconociéndose la forma en que ingresa a las células. Normalmente sólo existen trazas de ferritina en la mucosa gastrointestinal, particularmente en el duodeno, pero la ingestión de hierro da lugar a la rápida aparición de apoferritina en la mucosa, la que se combina con el metal de tal modo que el contenido de ferritina rápidamente aumenta a lo largo del tracto gastrointestinal, alcanzando a las 6 ó 7 horas su máxima concentración en el duodeno, no retornando a la normalidad hasta dos o cinco días después, período durante el cual la absorción de hierro está impedida o seriamente dificultada.

La eliminación se hace por las heces. La eliminación urinaria y biliar es insignificante. Sin embargo, Mitchell, Hamilton y Moore creen que el hierro se elimina en mayor proporción por los epitelios descamados : piel y mucosas. El hierro administrado oralmente colorea de negro las deposiciones.

Toxicidad. — Las sales de hierro son irritantes locales, astringentes y precipitantes de las proteínas, por lo que pueden producir irritación gastrointestinal, dolor abdominal y estreñimiento, aunque en algunas personas se presenta diarrea. Un exceso de sales de hierro en la dieta precipita los fosfatos del tubo digestivo, impide su absorción y reduce la fosforemia.

Las sales férricas son más irritantes que las ferrosas. En algunas personas pueden producir erupciones dérmicas como manifestaciones de intolerancia.

Una gran absorción de hierro durante un tiempo más o menos largo puede producir hemosiderosis, y en los niños no es posible llegar a tan grandes extremos como para producir raquitismo y otras manifestaciones debidas a interferencias en la absorción de fosfatos.

Indicaciones terapéuticas. — El hierro está indicado especialmente en las anemias microcíticas hipocrómicas, debidas a carencia de este metal. En la clorosis, anemias hipocrómicas idiopáticas, y en las producidas por pérdida crónica de sangre como en la úlcera péptica, hemorroides, etc. es donde se obtienen resultados más satisfactorios. Después de las hemorragias agudas es conveniente la administración de preparados de hierro, aunque el organismo contiene reservas suficientes de este metal para iniciar la regeneración de hemoglobina.

Administración y dosis. — Teniendo en cuenta que el período de vida de los eritrocitos es de alrededor de 120 días, con lo que diariamente se destruye más o menos el 0.8% del total de hemoglobina circulante, se puede estimar en 25 a 30 mg. de hierro la cantidad de este metal que diariamente requiere el organismo para la formación de la hemoglobina de reemplazo. Pero si se tiene en consideración que en condiciones normales más del 90% del hierro liberado por los hematíes destruídos es nuevamente utilizado en la formación de hemoglobina, sólo se precisa de una cantidad muy pequeña del hierro absorbido con los alimentos para mantener el balance de este metal. Sin embargo, los niños en crecimiento requieren relativamente dosis mayores que los adultos. Igualmente, durante la gestación las demandas de hierro aumentan.

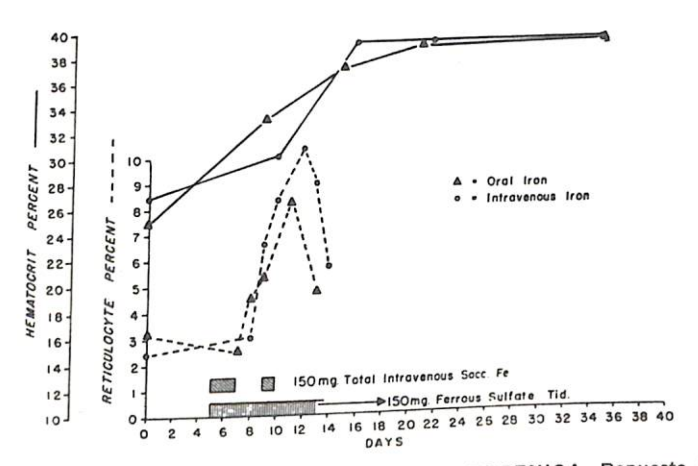


Fig. Nº 30. — TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERROPENICA. Repuesta hemática a la terapia con fierro de dos gemelos univitelinos con anemia ferropénica. Uno de ellos recibió el hierro por vía oral y el otro por vía endovenosa en forma de sacarato de hierro oxidado. Obsérvese que la respuesta es igual en ambos casos. (Blood, 10, 567, 1955. D.H. Coleman y col. Cortesía de autores y editores).

Se considera que el hombre adulto requiere la absorción diaria de 10 a 12 mg. para mantener su balance de hierro. En las mujeres la necesidad es algo mayor para cubrir las pérdidas en los períodos menstruales.

La vía de elección para la administración de hierro es la oral y sólo excepcionalmente se usa la endovenosa.

Existen muchas formas en que el hierro puede ser administrado, pero para ser absorbido debe encontrarse al estado iónico y reducido al estado bivalente. El jugo gástrico facilita la absorción debido a su acción dispersante y solubilizante. En los pacientes gastrectomizados no es infrecuente la aparición de anemias ferropénicas por defecto de absorción de este metal. El hierro se absorbe principalmente en el duodeno, yeyuno y porción proximal del íleon.

Las preparaciones más usadas por vía oral son las sales ferrosas como el sulfato, carbonato, lactato y gluconato ferrosos, y el complejo de citrato de hierro y amonio, y excepcionalmente el sacarato de hierro oxidado, por vía endovenosa.

En los adultos, las dosis de las sales más usadas son las siguientes : sulfato ferroso 0.30 a 0.50 gr. 3 a 4 veces al día, para tomar después de las comidas; carbonato ferroso 0.50 a 1 gr. 3 a 4 veces al día; citrato de hierro y amonio 1 a 2 gr. 3 a 4 veces al día. En los casos en que la secreción gástrica no es afectada por la anemia pueden darse dosis menores de estos compuestos. Es preferible administrar el hierro con las comidas para disminuir su efecto irritativo sobre la mucosa gástrica. Hoy se acepta que el hierro inorgánico es muy superior al llamado hierro orgánico en las anemias por falta de hierro. La ingestión oral del fierro de las porfirinas, así como el de la hemoglobina, no es aprovechable, puesto que debe descomponerse en el intestino para dejar Fe libre.

COBRE Y OTROS MEDICAMENTOS ANTIANEMICOS

El cobre es un factor condicionante de la formación de hemoglobina. Para actuar bastan cantidades sumamente pequeñas. Sirve también como coadyuvante en la cura de ciertas anemias por carencia alimenticia. Así, Elvehjen de la Universidad de Wisconsin observó que ratas en crecimiento sometidas a una alimentación deficiente, desarrollaban anemias que no mejoraban con la simple administración de preparados de hierro altamente purificados sino cuando se agregaba a la dieta el cobre que se le había substraído. Más tarde se ha podido comprobar que este fenómeno se presenta también en otros animales como conejos, cerdos, carneros y perros, y que la función del cobre como coadyuvante del hierro en la regeneración hemoglobínica es una función altamente específica, no siendo posible su reemplazo por otros metales. Sin embargo, son excepcionales las anemias en que coexiste la carencia de hierro y cobre.

Aún no se conoce bien el mecanismo de acción del cobre, pero parece que cumple una función catalítica en la incorporación del hierro en el grupo heme. En ausencia del cobre se intensifica el almacenamiento de fierro en las vísceras. En el hombre no se ha descrito deficiencia de cobre, salvo ocasionales anemias de niños alimentados exclusivamente con leche de vaca cuyo contenido de este metal es muy escaso. Las necesidades del organismo no exceden de 2 miligramos diarios, cantidad que está contenida en la alimentación.

De otro lado, la mayoría de los preparados farmacéuticos de hierro llevan en su composición apreciables cantidades de cobre. La ingestión oral de dosis muy elevadas de sales de cobre produce gran irritación gastrointestinal, mu-

chas veces con ulceraciones sangrantes y shock. A dosis terapéuticas no produce ningún efecto tóxico.

OTRAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — Las sales solubles de cobre precipitan a las proteínas y actúan como astringentes cuando se las aplica sobre las membranas mucosas. En altas concentraciones producen irritación y corrosión.

El sulfato de cobre es la sal más comúnmente empleada en Terapéutica. Ha sido muy usada como emético y aun sigue siendo de gran importancia en el tratamiento del envenenamiento por fósforo, porque además de producir vómito, con lo que elimina del estómago parte del fósforo ingerido, reacciona con este metal y forma el "fosfuro de cobre", producto no absorbible en el tracto gastrointestinal y que es eliminado por las heces.

En la intoxicación por sales de cobre no es preciso el empleo de eméticos porque de por sí estas sales tienen tal efecto. Para evitar la corrosión se recomienda la ingestión de albúminas como leche o huevos, etc., o soluciones de ácido tánico, ferrocianuro de potasio, magnesia, etc.

COBALTO

Se considera que el cobalto también ejerce papel importante en la hematopoyesis, pues a pequeñas dosis estimula la eritropoyesis, mientras que a grandes dosis, la deprime. Interviene en la formación de vitamina B_{12} en el intestino. En los rumiantes que se alimentan con plantas que crecen en terrenos muy pobres en cobalto se presenta anemia. El exceso de cobalto en la alimentación ha dado lugar, experimentalmente en animales, a la aparición de policitemia, por un mecanismo aún no conocido.

DROGAS EMPLEADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PERNICIOSA Y OTRAS ANEMIAS MEGALOBLASTICAS

VITAMINA B_{12}, EXTRACTO HEPATICO Y ACIDO FOLICO

En 1926, Minot y Murphy descubrieron el notable efecto de la administración de hígado en enfermos de anemia perniciosa. Desde entonces se han venido usando profusamente concentrados de este órgano administrables por las vías oral o intramuscular.

Desde el principio se puso gran empeño en el aislamiento del factor antianémico del hígado, aceptándose por mucho tiempo la teoría de Castle quien consideraba que la formación y utilización de este factor comprende : a) un principio extrínseco presente en los alimentos, b) un principio intrínseco contenido en la mucosa gástrica normal y secretado con el jugo gástrico, c) la reacción de ambos principios en el tracto intestinal para formar el factor antianémico, d) su absorción intestinal y almacenamiento en el hígado, y e) la liberación del factor antianémico y su utilización por los órganos hematopoyéticos.

Los esfuerzos para aislar el factor antianémico fueron infructuosos, hasta que en 1948 Ricker en los Estados Unidos y Parker en Inglaterra aislaron del extracto hepático un compuesto cristalino de color rojo, la vitamina B_{12}, que considerada, teniendo en cuenta la teoría de Castle, viene a ser, a la vez, el principio extrínseco y el factor antianémico. Recientes observaciones indican que la función del principio intrínseco se concreta a facilitar la absorción intestinal de esta vitamina.

Estas conclusiones resultan reforzadas por el hecho de que en pacientes de anemia perniciosa, la administración conjunta de vitamina B_{12} cristalina y

jugo gástrico de personas normales, produce respuestas terapéuticas que no es posible alcanzar con la exclusiva administración de las mismas o mayores cantidades de vitamina B_{12}.

Según estos nuevos conceptos, la acción terapéutica del hígado y sus preparados se debería a su contenido en vitamina B_{12}, y explicaría porqué los preparados de hígado son menos efectivos por la vía oral que parenteral, puesto que la falta del factor intrínseco en la anemia perniciosa dificultaría la absorción de la vitamina B_{12}.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ANEMIA PERNICIOSA. — Antes de proseguir, es conveniente decir algunas palabras acerca de la anemia perniciosa. Esta es una enfermedad crónica, de aparición insidiosa, que se caracteriza por el desarrollo de anemia macrocítica, aquilia gástrica y trastornos gastrointestinales y neurológicos. Evoluciona con períodos de remisión y recaída. Hasta antes del empleo del hígado y sus preparados era de evolución fatal. Se estima que el proceso se debe a la falta de producción del factor intrínseco por la mucosa gástrica.

En esta enfermedad se distinguen tres síndromes : 1) *Síndrome digestivo*, caracterizado por incapacidad de la mucosa gástrica para producir HCl libre, pepsina y otras enzimas; glositis que puede estar acompañada de ulceraciones que se extienden a la garganta, y en muchos casos por diarrea. 2) *Síndrome neurológico*, caracterizado por hipo e hiperreflexia ósteotendinosa, parestesias, ataxia, trastornos de la sensibilidad profunda, etc., síntomas que tienen por causa la degeneración de la mielina de los cordones pósterolaterales de la médula espinal y de los nervios periféricos. 3) *Síndrome hemático*, caracterizado por macrocitosis, leucopenia, plaquetopenia y la presencia de hematíes jóvenes con predominio de megaloblastos en la sangre periférica. El examen de una biopsia de médula ósea revela hiperplasia manifiesta, siendo característica la abundancia de megaloblastos. Los normoblastos escasean dando la impresión de que la transformación de los elementos de la serie megaloblástica hacia la normoblástica y hematíes normales está muy dificultada.

La vitamina B_{12} generalmente produce notable y rápido alivio de la anemia perniciosa. El grado de mejoría está en relación con la gravedad de la anemia al inicio del tratamiento. Lo primero en aparecer es la llamada *respuesta reticulocitaria*. En la sangre normal los reticulocitos están en la proporción de uno por ciento, pero al iniciarse el tratamiento de la anemia perniciosa con vitamina B_{12} pronto empiezan a aumentar, de tal modo que al séptimo o noveno día llegan a su máximo para disminuir paulatinamente, de tal modo que alrededor del vigésimo día se estabilizan en sus valores normales. Cuanto más baja es la concentración de hematíes al empezar el tratamiento tanto mayor será el porcentaje de reticulocitos que se alcance en la sangre circulante.

A los pocos días de iniciada la respuesta reticulocitaria comienza la *respuesta eritrocítica* que, a diferencia de la anterior que es de aparición precoz y breve duración, empieza lentamente pero es mucho más prolongada. Los reticulocitos formados maduran con el consiguiente aumento de la concentración de hematíes en la sangre; aumento que generalmente prosigue hasta alcanzar el nivel normal de hematíes o sus proximidades. Este período dura de 12 a 20 semanas.

Al mismo tiempo empiezan a desaparecer las anormalidades de la sangre; es decir que las células tienden a recuperar su tamaño, forma y contenido de hemoglobina con desaparición de las células nucleadas. Desaparece también la trombopenia y leucopenia, y la fórmula hemoleucocitaria retorna a la normalidad.

Por último, la *reacción hemoglobínica*, que sigue un curso paralelo al de la reacción eritrocítica, se caracteriza por el aumento de la hemoglobina en la sangre. También se ha observado un aumento marcado de protoporfirina.

Al mejorar el cuadro hemático se produce notable alivio de otros síntomas que acompañan a la enfermedad : aumenta el apetito y las energías, desaparece la sequedad y depapilación de la lengua y los signos neurológicos mejoran (*respuesta neurológica*), aunque no ocurre lo mismo con aquellos casos en que ya existen procesos degenerativos nerviosos.

La administración de extracto hepático o de vitamina B_{12} a los pacientes con anemia perniciosa debe practicarse durante toda su vida. Su acción es altamente específica y puede compararse al efecto de las vitaminas en los estados avitaminósicos. En otras formas de anemia pueden tener importancia pero nunca se llegan a obtener las dramáticas reacciones que en la anemia perniciosa. En las personas no anémicas no producen modificaciones ni en la sangre ni en otras funciones.

En realidad, el término vitamina B_{12} es el nombre genérico de un grupo de compuestos llamados cobolaminas, que tienen la propiedad de estimular el crecimiento animal. En el sentido estricto se aplica el término cobolamina a la molécula sin CN, y, el de vitamina B_{12} el primer compuesto de esta serie que se aisló o sea la cianocobolamina que es la molécula con CN, ya que existen otras cobolaminas de actividad vitamínica B_{12} en las que en lugar del radical CN unido al complejo cobáltico hay otros radicales. Así, se tiene la hidroxicobolamina o vitamina $B_{12}b$ en la que un OH reemplaza al CN; la nitrocobolamina o vitamina $B_{12}c$ en que un NO_2 reemplaza al CN, etc.

Aún no se conoce bien la estructura química de esta vitamina, pero se ha podido determinar que tiene un peso molecular de 1300 aproximadamente; contiene C, O, N y alrededor de 4.5% de Co.

Las plantas son incapaces de sintetizar la vitamina B_{12}; en cambio, es sintetizada por ciertos microorganismos, muchos de los cuales son habitantes normales del tracto gastrointestinal del hombre y animales. Con fines industriales se le obtiene de ciertas bacterias y actinomices. Antes se obtenía del hígado, pero hoy se le extrae principalmente de los cultivos de Streptomices griseus y Streptomices aureofaciens.

La vitamina B_{12} es almacenada en todos los tejidos del organismo y particularmente en el hígado, riñón, estómago, músculos y cerebro. Se estima que en un adulto normal existen varios miles de microgramos almacenados. Teniendo en cuenta que las necesidades diarias del organismo para mantener la nor-

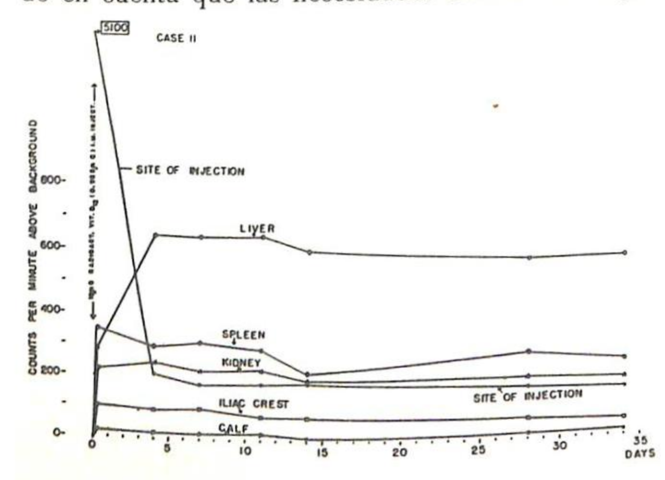


Fig. Nº 31. — Captación de vitamina B_{12} radioactiva en un paciente con anemia perniciosa después de la inyección intramuscular de 10 microgramos de Vitamina B_{12} que contenían 0.925 microcuries de Co 60. (Blood, 10, 95, 1955. G.B. Jerzy Glass. Cortesía de autores y editores).

mal hematopoyesis son alrededor de 2 microgramos, se puede comprender porqué cuando el aporte de esta vitamina es deficiente es preciso que transcurran varios meses y aún años antes de que los síntomas de la anemia perniciosa se hagan evidentes. No se conoce la forma cómo se almacena ni cuál es el curso de su metabolismo. Gran parte de la vitamina B_{12} absorbida es ligada a la fracción alfa-globulina de las proteínas del suero, complejo vitamina-proteína que no se excreta por la orina; pero, debido a que la capacidad del plasma de fijar esta vitamina es limitada, la administración parenteral de una dosis excesiva da lugar a una gran eliminación por la orina. Cuando la administración es oral, la parte no absorbida se elimina por las heces.

La función principal de la vitamina B_{12} es promover la maduración eritrocítica a través de su rol en la síntesis del ácido nucleico. El ácido fólico también juega papel importante en esta cadena de reacciones, para lo que es primeramente transformado en ácido folínico en el hígado y médula ósea, conversión en la que juega papel importante la vitamina C. El ácido folínico (factor citrovorum) cataliza la metilación del uracilo para formar una base pirimidínica, la timina. Asímismo, la vitamina B_{12} parece promover enzimáticamente la transformación de la timina en un nucleósido, la timidina, la cual entra en la formación del ácido nucleico. La deficiencia ya sea de ácido fólico o de vitamina B_{12} interfiere la síntesis del ácido nucleico, dando lugar a la aparición de anemia macrocítica.

La vitamina B_{12} tiene efecto neurotrófico siendo, en consecuencia, esencial para el funcionamiento integral de las fibras nerviosas mielínicas. También tiene efecto lipotrópico, por lo que contribuye a prevenir o corregir la degeneración adiposa del hígado producida por dietas deficientes. En lo que se refiere al ácido fólico, aun no se sabe porqué su administración agrava con frecuencia las lesiones neurológicas en pacientes de anemia perniciosa. Es por tal motivo que en esta enfermedad se recomienda dar el ácido fólico acompañado siempre de vitamina B_{12}.

Dosis. — Los requerimientos diarios de vitamina B_{12} en el adulto normal parecen no exceder de 1 a 2 microgramos. Su toxicidad es extremadamente baja. En la anemia perniciosa no complicada se obtienen resultados favorables con la inyección intramuscular de 10 a 15 microgramos una o dos veces por semana. Con ello rápidamente mejora el cuadro hemático, se alivian notablemente y aun desaparecen los síntomas generales, y el cuadro neurológico generalmente se corrige; pero cuando estas últimas manifestaciones son severas, es preciso la administración de 50 ó más microgramos dos veces por semana. En la anemia perniciosa no complicada basta de 5 a 15 microgramos semanales como dosis de mantenimiento. La administración oral o parenteral de vitamina B_{12} aun a dosis elevadas durante largos períodos no ha producido efectos tóxicos.

La vía de administración más indicada es la parenteral, pero también puede ser usada la vía oral aunque en este caso se requieren dosis mayores y, como ya lo hemos dicho, su absorción está condicionada a la presencia del factor intrínseco en el estómago.

En lo que se refiere al extracto hepático, y teniendo en cuenta que su potencia depende de su riqueza en vitamina B_{12}, lo fundamental es aplicar la dosis indispensable para mantener cinco millones de hematíes, o una cifra aproximada, por milímetro cúbico de sangre. Cuando no es posible usar la vía intramuscular es preciso emplear dosis 30 a 50 veces mayores por vía oral. Generalmente la dosis de mantenimiento es de 15 unidades semanales en los casos

graves, o cada 2 ó 3 semanas en los casos no severos. Pero en realidad, desde que se cuenta con la vitamina B_{12}, cada día es menor el empleo de los extractos de hígado. Aproximadamente una unidad de extracto hepático equivale a un microgramo de vitamina B_{12}.

Aplicaciones terapéuticas. — La aplicación de los preparados de hígado y de vitamina B_{12} con fines antianémicos se circunscribe a las anemias macrocíticas o sea a la anemia perniciosa, la anemia del sprue, de la pelagra, anemia tropical macrocítica, anemia de las enfermedades intestinales crónicas, anemia de la cirrosis hepática, anemias similares a la perniciosa que acompañan a ciertos carcinomas gástricos y, en general, a aquéllas debidas a un defecto en la formación, absorción o almacenamiento del principio antianémico. En los pacientes con aquilia rebelde se recomienda la administración de 15 a 20 gotas de solución oficinal de HCl como medicación coadyuvante. La administración de hierro sólo tiene justificación en los casos de deficiencia de este metal.

También se ha encontrado que es útil en el tratamiento de muchos trastornos neurológicos, especialmente en neuropatías dolorosas de origen carencial alimenticio como la polineuritis alcohólica; en la diabetes mellitus y en la tabes dorsal. En estos casos se recomienda la inyección intramuscular diaria de un miligramo, o más.

La vitamina B_{12} tiene sobre los preparados de hígado la ventaja de ser una substancia cristalizada, libre de proteínas, que no produce reacciones alérgicas, que puede ser dosificada en forma exacta, que no irrita los tejidos y que es más barata.

COAGULANTES Y ANTICOAGULANTES

COAGULANTES LOCALES

La fibrina que, como hemos visto, se prepara del fibrinógeno humano y de la trombina mediante el fraccionamiento del plasma humano, es utilizada embebida en solución de trombina, para cohibir las hemorragias en capa debidas a ruptura de capilares y otros vasos superficiales pequeños cuya hemostasis no se puede practicar mediante la sutura o el termocauterio. En estos casos la aplicación local de láminas de fibrina, que es la forma en que se la prepara, es capaz de cohibir la hemorragia.

La trombina que se usa con fines coagulantes se obtiene del plasma de bovino. Al igual que la fibrina, puede ser usada tópicamente en aquellos casos en que no es posible practicar la hemostasia por pinzamiento u otros medios. La inyección endovenosa debe proscribirse porque produce trombosis intravascular difusa y la muerte en corto tiempo. Su solución se aplica mediante una sonda gástrica para cohibir la hemorragia de la úlcera péptica sangrante.

Otro producto que puede usarse en el tratamiento de las hemorragias en capa es la llamada "celulosa ácida" que se forma mediante la oxidación de la celulosa. Dicha substancia no precisa la adición de trombina para su empleo. En realidad, inactiva a la trombina, pero gracias a su acidez y poder adhesivo cohibe la hemorragia.

La desnaturalización de la gelatina da lugar a la "esponja de gelatina" que puede ser usada sola o con trombina en las hemorragias en capa.

SALES DE CALCIO

Las sales de calcio son de gran importancia en el proceso normal de coagulación. El calcio, conjuntamente con la tromboplastina y la protrombina, es uno de los factores esenciales para la formación de trombina.

Otras propiedades farmacodinámicas de importancia son : sobre el corazón el ion calcio tiene acciones inotropa, tonotropa, cronotropa, bathmotropa y dromotropa positivas. A pequeñas dosis aumenta la presión arterial, a grandes dosis la reduce.

Es indispensable para que la adrenalina ejerza su acción sobre el corazón. Tiene acción diurética. Se le emplea en Terapéutica, en especial con vitamina D, para favorecer la osificación. Estimula el sistema nervioso simpático. Aumenta la duración de la contracción y del período de relajación del músculo estriado. Sobre el músculo liso actúa como inhibidor, sobre todo a dosis altas. Es estimulante de la corteza cerebral y del cuerpo estriado, pero electroencefalográficamente no se han encontrado modificaciones en los registros de gatos sometidos a dosis no tóxicas.

El cloruro y el gluconato de calcio son empleados en el tratamiento de hemorragias cuando la tasa de calcio sanguínea está por debajo de lo normal, lo que es extremadamente raro. Se le administra por vía endovenosa a la dosis de 5 a 10 cc. de la solución al 10%. Se le emplea además en el tratamiento de trastornos anafilácticos, en la tetania paratiropriva, en estados de espasmofilia, en el tratamiento de ciertos edemas y, asociado a la vitamina D, como calcificante en el raquitismo y otros estados de descalcificación.

VITAMINA K

La vitamina K es un factor de la coagulación sanguínea. Desde 1929, Dam había observado que algunos animales pequeños, particularmente pollos, sometidos a un régimen alimenticio deficiente en ciertas substancias liposolubles pero completos en otros aspectos, desarrollaban un cuadro hemorrágico caracterizado por sangría en los puntos de inserción del plumaje, así como en algunos órganos internos. En 1935-36, estableció que este fenómeno se debía a deficiencia de protrombina de la sangre y que podía ser corregido alimentando con alfalfa al animal enfermo o mediante la administración de una fracción no saponificable presente en el hígado de cerdo y pescado putrefacto. Dam denominó a este factor vitamina K (Koagulation Vitamin). Después se ha comprobado que está ampliamente distribuída en especímenes del reino vegetal como la alfalfa, col, tomates, espinacas, en el aceite de soya, etc.

En el hombre y mayoría de especies animales, la vitamina K es sintetizada por las bacterias de la porción baja del intestino grueso aunque no en cantidades suficientes que garanticen el completo abastecimiento de las demandas del organismo.

En el pescado putrefacto también es sintetizada por la flora bacteriana, en la forma llamada vitamina K_2 que difiere algo en su constitución química de su isómero vitamina K_1 que se encuentra en la alfalfa. Los dos compuestos tienen básicamente la misma fórmula estructural : la 2-metil-1-4-naftoquinona, y difieren solamente por la cadena lateral en el carbono 3, que en la K_1 es 3-fitil y en la K_2 es el 3-difarsenil. Además existe el producto 1,4-naftoquinona que mediante la introducción de un grupo metilo da lugar al compuesto llamado Menadiona o vitamina K que es dos a tres veces más activa que sus isómeros K_1 y K_2, y que puede ser preparada sintéticamente a menor costo. Es la que tiene mayor uso terapéutico. Además de que se le puede dar por vía oral o intramuscular, su combinación con bisulfuro de sodio la hace soluble en agua y permite su aplicación endovenosa.

La deficiencia de vitamina K impide la formación de protrombina por el hígado y prolonga el tiempo de coagulación. En los casos de obstrucción de

las vías biliares, o en general por carencia de bilis en el intestino, se dificulta la absorción intestinal de esta vitamina, dando lugar a hipoprotrombinemia y a la consiguiente hemorragia. En algunos casos la hipoprotrombinemia puede ser el resultado, no de deficiente absorción intestinal de vitamina K, sino de incapacidad del hígado para aprovecharla en la formación de protrombina.

No se sabe exactamente cómo actúa la vitamina K. Posiblemente, mediante su unión con una *apo-enzima* esencial para la síntesis de la protrombina.

Aplicaciones terapéuticas. — La vitamina K es usada en los defectos de coagulación por déficit en la formación de protrombina, tales como en la ictericia obstructiva o en los pacientes con fístula biliar. Se le utiliza para contrarrestar el efecto hipoprotrombinémico de algunas drogas como los derivados del ácido salicílico.

Es recomendable administrarla a enfermos en tratamiento prolongado o con alta dosis de sulfonamidas o antibióticos por vía oral, debido a que estas drogas pueden producir la esterilización de los gérmenes intestinales que realizan la biosíntesis de la vitamina K.

Como en el recién nacido no existe flora intestinal, no se realiza la síntesis de la vitamina K y puede presentar hemorragias por hipoprotrombinemia, por lo cual se aconseja la administración preventiva de esta vitamina a la madre durante las últimas semanas de embarazo.

Su empleo es de rigor en el tratamiento de la sobredosificación de dicumarol. Lamentablemente la vitamina K precisa de un período de latencia de algunos días para incrementar la protrombinemia, por lo que en los casos graves de hipoprotrombinemia se recomienda recurrir a la transfusión sanguínea que aporta protrombina de inmediato.

Dosis. — La dosis depende del grado de hipoprotrombinemia y de la respuesta del paciente. Se le usa en forma de comprimidos o inyecciones de 5 a 10 mg. de los que se puede administrar dos o más al día, hasta la normalización de la tasa de protrombina. Su toxicidad es extremadamente baja. En los casos en que se le administra por vía oral a pacientes en que la absorción de las grasas está dificultada, se le debe dar asociada a sales biliares. En la intoxicación por dicumarol se deben administrar endovenosamente dosis de 50 a 100 mg. de su preparado hidrosoluble.

HEPARINA

La heparina es una substancia natural, elaborada por el organismo, en particular por el hígado y ciertas células vasculares. Fue descrita en 1916 - 1918 por Mc. Lean y Howel, quienes le dieron ese nombre por haberla extraído del hígado. Tiene la característica importante de ser una molécula intensamente negativa, de lo cual parece depender su propiedad anticoagulante. En los pulmones es donde está contenida en mayor proporción; precisamente a partir de los extractos de este órgano se le prepara con fines industriales.

Mecanismo de acción. — La heparina prolonga el tiempo de coagulación de la sangre, pero no modifica el tiempo de protrombina. Actúa como anticoagulante por un mecanismo complejo, no del todo establecido, en el que impide la conversión de la protrombina en trombina, previene la aglutinación de las plaquetas y se combina con un co-factor presente en el plasma, produciendo efecto antitrombínico. Dosis terapéuticas prolongan el tiempo de coagulación pero no modifican el tiempo de sangría. Es activa tanto in vivo como in vitro.

ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN. — Se le administra por vía endovenosa. Las inyecciones subcutáneas e intramusculares son dolorosas y pueden originar hematomas locales. Es destruída por los jugos digestivos, por lo que no se le administra oralmente. Dos horas después de su inyección desaparece el 80% y a las 4 horas, casi en su totalidad. La mayor parte es degradada por depolimerización al estado de un material inactivo, que es eliminado por la orina en forma de uroheparina. Otra parte se pierde en forma de heparina activa y finalmente en cierta proporción es destruída por la heparinasa del suero. De la orina puede recuperarse del 20 al 25% de la dosis inyectada.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — La heparina se utiliza para mantener incoagulable la sangre que ha de ser usada en las transfusiones. Es de empleo común en los pacientes con infarto del miocardio y otros en quienes se desea retardar el tiempo de coagulación; como profiláctico de la trombosis venosa en los pacientes inmovilizados en cama; para prevenir las embolias pulmonares por coágulos provenientes de las venas profundas de los miembros inferiores; para prevenir embolias después de intervenciones quirúrgicas particularmente vasculares, cerebrales o de los ojos.

La heparina debe ser usada con cuidado, porque cuando la coagulación se hace extremadamente retardada se corre el riesgo de hemorragias espontáneas. Se le contraindica formalmente cuando existe peligro de hemorragia, discrasias sanguíneas, diátesis hemorrágica, hematuria, úlcera péptica, várices esofágicas, hemorroides sangrantes, etc.

DOSIS. — La heparina se dosifica en miligramos o en unidades (una unidad corresponde a 0.01 mg.). La vía de elección es la endovenosa ya sea en forma de inyecciones intermitentes o mediante la inyección continua gota a gota. En este último caso se emplean de 100 a 200 mg. de heparina sódica disuelta en un litro de solución salina fisiológica o en la solución de glucosa al 5%, a inyectar a razón de 1 cc. por minuto más o menos.

Por el método intermitente se inyecta 80,000 unidades al empezar y alrededor de 50,000 unidades cada cuatro horas. Naturalmente que sea cualquiera el método que se emplee, es preciso practicar continuas determinaciones del tiempo de coagulación para hacer los reajustes convenientes en la dosis de heparina.

MANERA DE CONTRARRESTAR LA ACCIÓN DE LA HEPARINA. — La heparina es inactivada por compuestos básicos del tipo de azul de toluidina y de la protamina, los cuales son usados para contrarrestar sus efectos frente a una sobredosificación y en general en los casos de tendencia hemorrágica por hiperheparinemia.

El sulfato de protamina es administrado por vía endovenosa aproximadamente a la dosis de 100 a 150 miligramos en solución al uno por ciento, en el lapso de una hora. El azul de toluidina se inyecta endovenosamente en un período de dos horas a la dosis de 3 a 10 mg. por kilo de peso, disuelta en solución salina fisiológica. Otra medida no menos importante, y generalmente más posible de llevar a cabo, es la transfusión de sangre fresca, con lo que se aporta los constituyentes necesarios para la coagulación.

PARITOL

El paritol es un substituto sintético de la heparina. Su mecanismo de acción es igual, pero su potencia parece ser sólo 1/7 de la correspondiente a la

heparina. Sin embargo, tiene la ventaja de prolongar el tiempo de coagulación durante 4 a 12 horas. Como sabemos, el efecto anticoagulante de la heparina sólo dura de 2 a 4 horas. En los ensayos clínicos se le ha administrado en solución al 10% a la dosis de 0.5 a 1 mg. por kilo de peso.

Además de las contraindicaciones propias de la heparina, se recomienda no emplear el paritol en enfermos con insuficiencia renal, porque interfiere la normal excreción de úrea.

Aunque raramente, en algunas personas el paritol ha producido reacciones desagradables como náuseas, dificultad respiratoria y edema periférico. La manera de contrarrestar la acción del paritol es, al igual que con la heparina, mediante el empleo de protamina o azul de toluidina.

LAS CUMARINAS

BISHIDROXICUMARINA (DICUMAROL)

El dicumarol ó 3,3-metilen-bis-(4-hidroxicumarina) fue aislado por Link, de la Universidad de Wisconsin, en 1941, a partir de una variedad de trébol dulce fermentado, que provocaba hemorragias espontáneas y casi siempre mortales en el ganado alimentado con forraje mezclado con esta variedad de trébol. Más tarde el mismo autor consiguió sintetizar el producto.

El dicumarol tiene una fórmula química muy parecida a la de la vitamina K. Precisamente se explica su acción antagónica con dicha vitamina como un mecanismo de competencia en que el dicumarol desplaza a la vitamina K de los procesos metabólicos, dando lugar a la hipoprotrombinemia. Como el antagonismo es recíproco, un exceso de vitamina K contrarresta el efecto del dicumarol.

El dicumarol no impide la coagulación in vitro. Su acción anticoagulante se realiza exclusivamente in vivo porque está relacionada con su propiedad de disminuir el nivel de protrombina en la sangre, posiblemente deprimiendo su producción por el hígado. Grandes dosis pueden disminuir también la formación de fibrinógeno. Otras funciones hepáticas no son afectadas aún por dosis tóxicas. La aparición de su efecto demora más de 24 y aún 36 horas porque primero es preciso que se reduzca notablemente la protrombina ya formada, que normalmente existe en el organismo. Los efectos máximos recién se obtienen entre las 48 y 96 horas de iniciado el tratamiento. Ni aun con la inyección endovenosa de dosis elevadas de la droga es posible acelerar la aparición de la hipocoagulabilidad. Cuando se suspende el tratamiento se requieren entre 3 y 7 días para que los niveles de protrombina retornen a sus límites normales.

El dicumarol prolonga el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina. Debido al prolongado período de latencia de esta droga, en los casos en que se requiere un efecto de aparición inmediata pero duradera, se recurre a la administración simultánea de heparina y dicumarol, suspendiéndose la de heparina en el momento en que el dicumarol empieza a ejercer sus efectos. Al igual que la heparina, no disuelve los trombos o émbolos ya formados. Sus acciones son preventivas.

Aplicaciones terapéuticas. — Son prácticamente las mismas que las de la heparina. Tiene la desventaja de su acción retardada, de requerir el auxilio de determinaciones frecuentes de protrombina y de que no actúa in vitro; no obstante, tiene sobre la heparina la ventaja de su bajo costo y de ser adminis-

trable por vía oral. No debe ser administrada en los casos en que no es posible controlar diariamente, o en períodos relativamente cortos, el tiempo de protrombina; en los mismos casos de contraindicación de la heparina y en las enfermedades hepáticas y renales.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. — El dicumarol se administra por vía oral. Se absorbe lenta e irregularmente por el tracto gastrointestinal. Existen amplias variaciones individuales, lo que hace un tanto difícil su manejo. Una vez absorbido se almacena por largos períodos en el hígado, de donde es liberado muy lentamente, lo cual explicaría su acción prolongada. El riñón excreta trazas de dicumarol. Sus efectos son más intensos en los ancianos y en pacientes con enfermedades hepáticas o renales, por lo cual no debe emplearse en este tipo de personas. Generalmente se empieza con 200 a 300 mg. Si al segundo día de administración la actividad protrombínica está por encima del 25% de lo normal se debe dar una segunda dosis de 50 a 200 mg. En los días siguientes se puede dar de 50 a 150 mg., siempre que la actividad protrombínica no baje de estos valores. En ningún caso debe descender ésta por debajo del 15%. En última instancia, la dosificación se regula de acuerdo a los valores que arrojan las determinaciones diarias de protrombina.

La hemorragia por dicumarol o productos similares, se combate con transfusiones sanguíneas a repetición y la inyección de vitamina K soluble a dosis por encima de 100 mg. de preferencia por vía endovenosa, con lo que se puede observar mejoría desde los primeros 20 a 30 minutos, restableciéndose por completo la coagulación entre las 6 y 12 horas siguientes.

DIFERENCIAS ENTRE HEPARINA Y DICUMAROL. — Las principales diferencias entre heparina y dicumarol son las siguientes : 1) La heparina se administra por vía endovenosa y sus efectos son de corta duración; el dicumarol por vía oral y sus efectos son prolongados. 2) La heparina prolonga el tiempo de coagulación por varios mecanismos, mientras que el dicumarol prolonga la coagulación y el tiempo de protrombina actuando a nivel del hígado y disminuyendo la formación de protrombina. 3) El control del efecto de la heparina se hace determinando el tiempo de coagulación. En el caso del dicumarol hay que determinar el tiempo de protrombina. 4) El período de latencia de la heparina es sólo de algunos minutos, mientras que el del dicumarol es de varias horas y aún días. 5) La heparina actúa tanto in vivo como in vitro, el dicumarol sólo in vivo. 6) La posibilidad de hemorragia es mayor con el dicumarol que con la heparina. 7) El efecto del dicumarol es contrarrestado por la vitamina K y transfusiones sanguíneas; el de la heparina, con protamina y transfusiones.

ETIL BISCOUMACETATO O TROMEXAN

El tromexan es un compuesto sintético relacionado químicamente con el dicumarol. Tiene la ventaja de ser más soluble y mejor absorbido por el aparato gastrointestinal, lo que acorta un tanto su período de latencia y la duración de sus efectos. Su farmacodinamia es igual a la del dicumarol. Sus efectos empiezan a las 24 horas de administrado, alcanzan su máxima actividad a las 48 horas, y pasan 48 a 60 horas después. Se le administra por vía oral a la dosis de 300 mg. cada 6 horas el primer día, y después se establece la dosis de acuerdo con la modificación del tiempo de protrombina. Sus indicaciones terapéuticas, toxicidad y precauciones a tomar durante su administración son las mismas que para el dicumarol.

WARFARINA O COUMADINA

Es un nuevo anticoagulante de la serie de las cumarinas, aplicable por vía oral, endovenosa y rectal. Su máximo efecto se presenta a las 24 horas y se mantiene durante 3 a 5 días, cualquiera que sea la vía de su administración. Por lo general, se le emplea a la dosis inicial de 60 a 80 miligramos y se continúa con la dosis de mantenimiento de 5 a 10 miligramos al día. Su acción anticoagulante, al igual que con las otras cumarinas, es contrarrestada por la vitamina K. Ultimos estudios demuestran que la coumadina puede ser administrada también por vía intramuscular con muy buen efecto anticoagulante. El máximo efecto se presenta al segundo o tercer día de la inyección, con una duración total de 4 a 5 días. La coumadina es el único anticoagulante sintético de que se dispone que produce hipoprotrombinemia cuando se le administra oral, rectal, endovenosa o intramuscularmente.

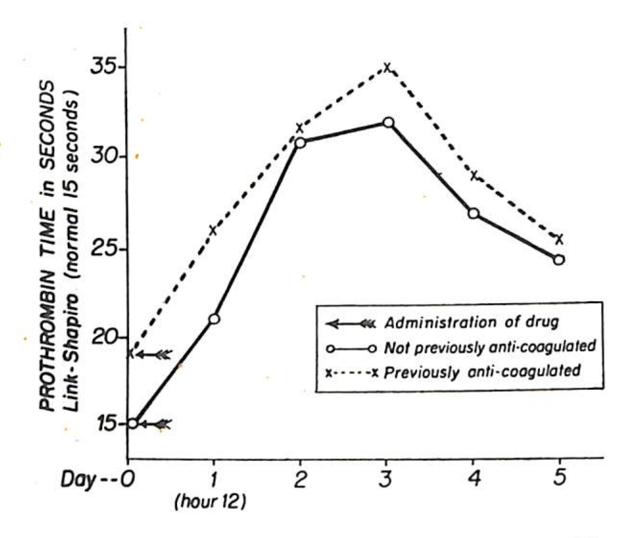


Fig. Nº 32. — RESPUESTA TIPIÇA DE DOS PACIENTES A LA INYECCION INTRAMUSCULAR DE 75 MG. DE WARFARIN (COUMADIN). (J.A.M.A., 165, 1377, 1957. S. Shapiro and F.E. Ciferri. Cortesía de autores y editores).

CITRATO DE SODIO Y OXALATO DE CALCIO

Estas sales inhiben la coagulación porque precipitan los iones calcio. Esta acción tiene importancia sólo in vitro y se utiliza en el laboratorio para mantener incoagulable las muestras de sangre para análisis o la que ha de ser empleada en transfusiones. In vivo carecen de aplicación porque el citrato puede causar tetanias severas y el oxalato es un veneno protoplasmático.

MEDICAMENTOS HEMOLITICOS

Los medicamentos hemolíticos, como su nombre lo indica, se emplean para favorecer la destrucción de glóbulos rojos en los casos en que están anormalmente aumentados como ocurre en la policitemia vera.

Existen muchas substancias que producen hemólisis, pero con fines terapéuticos sólo se emplean la Fenilhidrazina y la Acetilfenilhidrazina.

FENILHIDRAZINA

La fenilhidrazina, droga ya mencionada en el capítulo de analgésicos y antitérmicos, tiene la propiedad de destruir los hematíes. Este fenómeno no se presenta de inmediato, pues requiere la entrada de la substancia al hematíe y

la ruptura de la molécula de hemoglobina en hemina y globina alterada. Luego la hemina actúa como catalizador favoreciendo la transformación de la restante hemoglobina en metahemoglobina. Los hematíes que contienen metahemoglobina, probablemente son más vulnerables que los normales, y todos los factores que participan en la destrucción fisiológica obran en ellos con más facilidad, resultando así la hemólisis. Se le ha empleado en la policitemia vera pero con resultados muy poco satisfactorios, porque el tratamiento es puramente sintomático y porque como consecuencia de la gran destrucción de hematíes el bazo y el sistema retículo endotetial se hiperplasian, además de que la droga da lugar a síntomas tóxicos como náuseas, vómitos, ictericia, anorexia, trombosis, dermatitis, etc.

ACETILFENILHIDRAZINA

Tiene indicaciones y posología análogas a las de la fenilhidrazina, y no representa ninguna ventaja terapéutica.

MEDICAMENTOS DE ACCION LEUCOPOYETICA

Existe un gran número de medicamentos capaces de estimular la función leucopoyética. Entre ellos se encuentran los derivados del ácido nucleico, la guanidina, la adenina y muchas substancias piretógenas. Lamentablemente la importancia terapéutica de estas drogas es reducida, porque en la clínica no se han obtenido los resultados que era de esperar.

DERIVADOS DEL ACIDO NUCLEICO

Los ácidos nucleicos provienen de plantas y animales. Las pirimidinas, en especial la adenina y la guanina, son sus derivados más importantes. Estas substancias son de carácter básico y al combinarse con un azúcar forman mononucleósidos. Si el mononucleósido se combina con ácido fosfórico forma mononucleótido. En los casos en que el azúcar es una pentosa el compuesto recibe el nombre de pentosa-nucleótido o simplemente pentanucleótido.

El pentanucleótido y el sulfato de adenina se han empleado en el tratamiento de las neutropenias y en particular, de la agranulocitosis, a las dosis siguientes: 10 a 20 cc. por vía intramuscular para el pentanucleótido, y de 1 a 3 gramos en inyección endovenosa de sulfato de adenina, dosis que se repite 2 a 3 veces al día. La solución a inyectar debe ser recientemente preparada.

MEDICACION NEUTROPENICA

FOSFORO RADIOACTIVO

El fósforo radioactivo fue uno de los primeros isótopos radioactivos artificiales introducidos a la clínica. Al igual que el fósforo normal, se deposita en los huesos y es incorporado en las núcleoproteínas de las células en crecimiento, por lo cual se concentra más en las células tumorales y en los tejidos normales en proliferación. Al depositarse en los huesos, la médula ósea está constantemente expuesta a sus radiaciones. Por esta razón se le emplea en la policitemia vera, en la que produce remisiones de duración variable entre seis meses y dos años. También se le emplea en el tratamiento de la leucemia crónica y aunque con mucho menor éxito en la enfermedad de Hodgkin y linfosarcoma.

El P^{32} generalmente se aplica bajo la forma de PO_4HNa_2. Como el PO_4HNa_2 es una sal ampliamente distribuída en la sangre y tejidos, el fósforo radioactivo es rápidamente transportado a todo el organismo. Su vida media es de más o menos 14 días, lo cual es una ventaja porque después de 2 semanas la mayor parte de la dosis administrada pierde su actividad radioactiva, si es que antes no ha sido eliminada. Por lo general, se le inyecta endovenosamente a la dosis de 5 a 7 milicuries en el curso de 5 a 6 días de tratamiento. Debido a que la plenitud del efecto sólo puede observarse 2 a 3 meses más tarde, no debe repetirse la dosis sino después de pasado tal período.

MOSTAZAS NITROGENADAS

La estructura química de las mostazas nitrogenadas guarda relación con las del gas mostaza o Bis-(B-cloroetil) sulfuro, que fue el gas de guerra más efectivo durante la primera conflagración mundial. La diferencia radica en que el átomo de azufre del gas mostaza es substituído por un átomo de nitrógeno, pero como el nitrógeno es trivalente generalmente se enlaza con un tercer radical que varía de un compuesto a otro :

$$S(CH_2-CH_2-Cl)_2 \qquad R-N(CH_2-CH_2-Cl)_2 \qquad CH_3-N(CH_2-CH_2-Cl)_2$$

MOSTAZA SULFURADA — MOSTAZA NITROGENADA — METIL-BIS-BETA CLOROETILAMINA

El metil-bis (beta-cloroetilamina) comercialmente conocido con el nombre de Mustargen corresponde al grupo de las mostazas nitrogenadas. Tiene efecto citotóxico principalmente sobre el sistema linfático y hematopoyético, debido a que en soluciones acuosas neutras o alcalinas la amina terciaria sufre una transformación intramolecular, con liberación de un ion Cl y formación de un derivado cíclico etilnimonium, que es un compuesto de amonio cuaternario altamente reactivo :

$$R-N(CH_2-CH_2-Cl)_2 \longrightarrow R-N(CH_2)(-CH_2)(CH_2-CH_2-Cl) + Cl$$

y que fácilmente se combina con varios constituyentes celulares, teniendo acción irritante sobre los tejidos. Debido a que las soluciones acuosas de las mostazas nitrogenadas son muy inestables, la droga se expende en forma de cristales para preparar la solución inmediatamente antes de la inyección. Los derivados del gas mostaza que mayor importancia tienen en Terapéutica, son : el metil-bis, el metil-tris y la tri-etilen-melamina (TEM).

Las mostazas nitrogenadas tienen gran importancia en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Igualmente son de utilidad en el tratamiento de carcinomas broncógenos y linfomas malignos diseminados, especialmente cuan-

do existe intenso compromiso visceral. Producen remisiones de las leucemias linfática y mielocítica crónica, pero generalmente son de más corta duración que las que se obtienen con rayos X u otros agentes. También se usan en los casos que se han hecho refractarios a los rayos X.

EFECTOS CLÍNICOS. — El efecto de las nitrógeno-mostazas sobre el tejido hematopoyético se traduce por leucopenia asociada al principio a linfocitopenia, y posteriormente a granulocitopenia. En algunos casos, las plaquetas y eritrocitos también pueden disminuir. La linfocitopenia empieza a las 24 horas de la inyección, y la granulocitopenia 2 a 3 semanas después. Al mismo tiempo se aprecia disminución del tamaño de los ganglios linfáticos, bazo e hígado, y el paciente experimenta sensación de bienestar.

MECANISMO DE ACCIÓN. — Las mostazas nitrogenadas inhiben la mitosis, producen fragmentación nuclear extensa y dispersión de la cromatina. Probablemente actúan sobre la estructura interna nuclear dando lugar a anormalidades cromosomiales. La esencia íntima de estos fenómenos es desconocida.

TOXICIDAD. — Además de la marcada acción vesicante de las mostazas nitrogenadas, se debe tener presente que su empleo terapéutico siempre encierra el peligro de reacciones tóxicas, por lo que sólo se les indicará después de haber comparado el riesgo de la enfermedad con los peligros del procedimiento terapéutico. Las reacciones tóxicas pueden aparecer rápidamente en forma de náuseas, vómitos, anorexia y, aunque menos frecuente, diarrea. Las reacciones tardías se caracterizan por tromboflebitis en la zona de inyección, y amplia y severa destrucción del tejido hematopoyético con aplasia de la médula ósea.

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. — La administración del mustargen se hace por vía endovenosa a la dosis de 0.1 mg. por kilo de peso durante 2 a 4 días sucesivos, y por lo menos deben transcurrir de 6 a 8 semanas antes de iniciar una nueva serie, a fin de dar tiempo para que se recuperen las funciones de la médula ósea. La solución debe inyectarse inmediatamente después de preparada. Por lo general, entre la primera y cuarta hora de la inyección los pacientes presentan náuseas y vómito, lo que puede evitarse en parte mediante la administración preventiva de antihistamínicos y sedantes, y manteniendo al paciente en ayunas por algunas horas.

TRIETILENO-MELAMINA

La trietileno-melamina o TEM, como generalmente se le nombra, guarda relación química con las mostazas nitrogenadas, lo cual ha sugerido su empleo en el tratamiento de la leucemia y de algunas formas de cáncer inoperable. Tiene la ventaja de ser administrable por vía oral, pero en algunos pacientes puede producir exagerada depresión del sistema hematopoyético. Además, el TEM no produce en los animales los efectos convulsivos y colinérgicos que sí ocurren con la administración de mostaza nitrogenada (Mustargen). Se le administra de preferencia en ayunas porque el producto tiene afinidad por las moléculas orgánicas, lo que dificulta su absorción intestinal. En cambio, la absorción se favorece con la administración de bicarbonato de sodio. Su mecanismo de acción parece ser el mismo que el de las mostazas nitrogenadas.

Se le emplea en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, en el carcinoma del pulmón y ovario, y en algunos procesos proliferativos de los leucocitos. Los efectos del TEM sobre el cuadro hematológico sólo se hacen presentes después de 5 a 7 días de su administración. Los controles hematológicos deben hacerse dos veces por semana.

DOSIFICACIÓN. — No hay un criterio uniforme sobre el esquema de tratamiento. Uno muy empleado consiste en dar una dosis de 2.5 mg. diarios o interdiariamente hasta completar la dosis de 10 a 30 mg. Después de 2 a 4 semanas de observación del paciente se continuará con una dosis de mantenimiento de 2.5 mg. semanalmente. Otro método que también da buenos resultados consiste en la administración de 10 mg. el primer día y 5 mg. el segundo día de cada semana hasta que la fórmula leucocitaria se aproxime a sus valores normales. Luego se continúa con una dosis menor de mantenimiento.

Antagonistas del ácido fólico

Los principales miembros de esta familia son el aminopterin (ácido 4-amino-pteroil-glutámico), amethopterin o methotrexate (ácido 4-amino-niometil-pteroil-glutámico), amino-an-fol (ácido 4-amino-pteroil-aspártico), theropterin (ácido pteroil-triglutámico), etc. Estos productos ejercen su efecto al actuar como antimetabolitos del ácido fólico, es decir, impidiendo la conversión del ácido fólico en ácido folínico o factor citrovorum.

AMINOPTERINA O 4 AMINO P. G. A.

Nos referiremos en primer lugar a la aminopterina por ser el producto más ampliamente conocido.

INDICACIONES. — La aminopterina y demás drogas de esta serie, producen remisiones temporales en algunos pacientes, especialmente en niños, con leucemia linfocítica aguda. En las leucemias crónicas, y en los adultos, los resultados son inconstantes. Por lo general, las mejorías duran de 2 a 3 meses. Deben practicarse semanalmente biopsias de médula ósea para descubrir lo más precozmente posible las recidivas, así como las depresiones muy marcadas de la hematopoyesis.

MECANISMO DE ACCIÓN. — El ácido fólico o su producto de conversión, el factor citrovorum, son necesarios para la reproducción y crecimiento de la serie blanca. Se supone que los antagonistas del ácido fólico guardan relación con esta droga desde el punto de vista químico, por lo que al penetrar en las células lo reemplazan, modificando o inhibiendo algunos sistemas enzimáticos indispensables para la multiplicación celular; sin embargo, también existen evidencias de que la acción de los antagonistas del ácido fólico puede estar relacionada en alguna forma con el metabolismo de los esteroides adrenales.

TOXICIDAD. — Las drogas de esta serie pueden producir reacciones tóxicas severas a los pocos días o varias semanas después de iniciado el tratamiento. La sintomatología se caracteriza por anorexia, náuseas, vómito, ardor epigástrico y estomatitis y faringitis que pueden progresar a la ulceración. También sobreviene diarrea e inclusive hemorragia gastrointestinal, a veces tan severa que conduce a la muerte del paciente. Como era de suponer en algunos casos produce pronunciada leucopenia, trombocitopenia y aplasia de la médula ósea. Se han observado cuadros de hepatitis y disminución de la resistencia a las infecciones.

Durante el tratamiento se impone el control hematológico diario de los pacientes para evitar estas reacciones tóxicas, que lamentablemente pueden aparecer aún con dosis relativamente pequeñas.

ADMINISTRACIÓN. — La aminopterina puede ser administrada por vía oral, subcutánea o intramuscular. Es igualmente efectiva por cualquiera de estas vías. La dosis terapéutica oscila entre 1 y 3 mg. diarios. La dosis de mante-

nimiento es de 0.5 mg. La administración debe continuar diariamente hasta obtener la reducción leucocitaria deseada o hasta que aparezca alguna manifestación tóxica. Entonces se debe suspender la medicación hasta que el número de leucocitos se estabilice en un nivel bajo, para continuar enseguida con la dosis de mantenimiento.

THEROPTERINA

La theropterina es usada en la terapia sintomática de algunas neoplasias en las que es impracticable otro tipo de tratamiento. Lamentablemente parece que esta droga posee muy escaso o nulo efecto.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN CON ANTAGONISTAS DEL ÁCIDO FÓLICO. — Como es lógico, el tratamiento de este tipo de intoxicación debería hacerse con ácido fólico, pero los resultados no son satisfactorios. Mayores beneficios se obtienen con el empleo del factor citrovorum (20 a 40 millones de unidades).

ANTAGONISTAS DE LAS PURINAS

Se ha preparado un gran número de antagonistas de las purinas y se ha estudiado su actividad antimetabólica contra bacterias, protozoos, animales y tumores.

De los productos que demostraron actividad antitumoral en animales, se ha ensayado en el hombre la 6-mercaptopurina, la 8-azaguanina y la 2-6-diaminopurina. Nos referiremos sólo a la primera, por ser la que mejores resultados ha dado.

6-MERCAPTOPURINA (PURINETOL). — Es un antagonista de las purinas, sintetizado por Hitchings y colaboradores. En muchos casos produce remisión temporal de la leucemia aguda así como de la leucemia crónica mielocítica, siendo casi ineficaz en la leucemia linfoide crónica. Actúa interfiriendo la síntesis del ácido nucleico y es un antagonista de la hipoxantina y de la adenina.

El purinetol es bien tolerado por vía oral. Deprime la médula ósea y a dosis excesivas produce leucopenia. Después de suspendida la medicación, los leucocitos y plaquetas siguen disminuyendo por algunos días, por lo que durante el tratamiento con esta droga se impone la necesidad de controlar frecuentemente la numeración y fórmula globular. Algunos pacientes, en el curso del tratamiento, se quejan de náuseas y dolor epigástrico.

El purinetol se expende en forma de tabletas de 50 mg. Por lo general, se le administra diariamente y durante varias semanas a razón de 2.5 mg. por kilo de peso, o sea más o menos 50 a 100 mg. para los niños, y 150 a 250 para los adultos. Los reajustes de las dosis se hacen de acuerdo con los resultados de la numeración y fórmula globular.

URETANO

El uretano ha sido estudiado con amplitud en el capítulo de "Hipnóticos y Sedativos del Sistema Nervioso Central". En Hematología se le emplea en el tratamiento de las leucemias, del mieloma múltiple y de la micosis fungoide. Es irritante de la mucosa gástrica, por lo que se le administra en cápsulas o tabletas queratinizadas.

Al principio se emplean 6 gramos al día. Después se regula la dosis de acuerdo con la respuesta obtenida. El 90% del uretano absorbido es destruí-

do en el organismo y del 6 al 10% es eliminado sin modificaciones por la orina. Su uso prolongado en animales de experimentación ha dado lugar a hiperplasia difusa del *sistema retículo endotelial* de los pulmones y bazo, y degeneración hepática. Se desconoce su mecanismo de acción en las leucemias. Posiblemente origine anormalidades en la mitosis que impiden la formación de nuevas células. También se piensa en un mecanismo de competencia entre la droga y una amina natural indispensable para la biosíntesis de los nucleótidos, lo que traería como consecuencia menor producción de leucocitos.

Toxicidad. — Con frecuencia, produce náuseas y vómitos (50% de los pacientes que reciben la droga por vía oral), aunque también se puede producir hepatitis, somnolencia y mareo. A dosis altas deprime marcadamente la médula ósea y puede producir la muerte por infecciones y hemorragias.

ACTH Y CORTISONA Y DERIVADOS

En el capítulo de hormonas nos ocuparemos con amplitud de la farmacología del ACTH, Cortisona y sus derivados. Ahora, nos referiremos solamente a su empleo en el tratamiento de la leucemia aguda del niño y del linfoma maligno.

Estas drogas producen remisiones clínicas en cerca del 70% de las leucemias agudas de la infancia. En el 50% producen, además, mejoría hematológica. Lamentablemente, la duración de la remisión es muy variable, pudiendo oscilar entre unos pocos días y algunos meses. La recidiva siempre ocurre y en este caso la enfermedad se hace cada vez más resistente a la droga. La leucemia de los adultos casi nunca obtiene beneficios con este tratamiento. En la leucemia de la infancia se puede usar indistintamente ACTH o Cortisona. En los niños por lo general se administra el ACTH a la dosis de 50 a 100 unidades por día, dividida en tres o cuatro pequeñas dosis, o la cortisona a la dosis oral diaria de 100 a 200 mg. también dividida en tres o cuatro fracciones, o la prednisona o prednisolona a la dosis de 5 miligramos 3 veces al día. Este tratamiento debe acompañarse del empleo de antibióticos, ya que estas hormonas pueden facilitar la instalación o exacerbación de algún proceso infeccioso concomitante.

REFERENCIAS

AMSPACHER, W.H. and A.R. CURRERI. Use of dextran in control of shock resulting from war wounds. Arch. Surg., 66, 730, 1953.

ANSLOW, W.P., Jr., KARNOFSKY, D.A., JAGER, B.V. and H.W. SMITH. The toxicity and pharmacological action of the nitrogen mustards and certain related compounds. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 91, 224, 1947.

BANNON, W.G., OWEN, C.A., Jr. and N.W. BARKER. The comparative effects of menadione sodium bisulfite and vitamin K_1 on the hypoprothrombinemia induced by dicumarol. Journ. Lab. & Clin. Med., 41, 393, 1953.

BATTLE, W.D., CAPPS, R.T., ORTH, O.S. and O.O. MEYER. The effects of 4-hydroxycoumarin anticoagulant Nº. 63 upon the prothrombin time in dogs and human beings. Journ. Lab. & Clin. Med., 35, 8, 1950.

BAUER, B.D. and L.A. ERF. The clinical effect of nitrogen mustards on neoplastic diseases. Am. Journ. Med. Scien., 219, 16, 1950.

BERK, L., CASTLE, W.B., WELCH, A. D., HEINLE, R.W., ANKER, R. and M. EPSTEIN. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. X. Activity of vitamin B_{12} as food (extrinsic) factor. New England Journ. Med., 239, 911, 1948.

BJERKELUND, C.J. The method of administering dicoumarol. Lancet, 1, 260, 1953.

BOND, W.H., ROHN, R.J., DYKE, R.W. and P.J. FOUTS. Clinical use of triethylene melaline. Report of seventy-five cases. A.M.A. Arch. Int. Med., 91, 602, 1953.

BOWMAN, H.W. Clinical evaluation of dextran as a plasma volume expander. J.A.M.A., 153, 24, 1953.

BROWN, K.W.G. and R.L. MAC MILLAN. The choice of an anticoagulant. Am. Journ. Med. Scien, 227, 526, 1954.

BURCHENAL, J.H., MURPHY, M.L., ELLISON, R.R., SYKES, M.P., TAN, T.C., LEONE, L.A., KARNOFSKY, D.A., CRAVER, L.F., DARGEON, H.W. and C.P. RHOADS. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. Bood, 8, 965, 1953.

BRUNSCHWING, A., SOTT, V.B., CORBIN, N. and R. MOE. Observations on intravenous injection of gelatin for nutritional purpose. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 52, 46, 1943.

CASTLE W.B., ELVEHJEM, C.A., MAY, C.D. WELCH, A.D., ZUELZER, W.W. and A.M. BUTLER. Vitamin B_{12} and folic acid in infant nutrition. J.A.M.A., 146, 1028, 1951.

COLEMAN D.H. STEVENS, A.R. and C.A. FINCH. The treatment of Iron deficiency anemia. Blood, 10, 567, 1955

COLLENTINE, G.E., and A.J. QUICK. The interrelationship of vitamin K and dicoumarin. Am. Journ. Med. Scien., 222, 7, 1951.

DARBY, W.J. Iron and copper. J.A.M.A., 142, 1288, 1950.

DIAMON, H.D. Recent advances in the management of lymphomas and leukemias. Med. Clin. North America. 37, 843, 1953.

DUFFY, T.L. and A.M. DIEHL. Ferrous sulfate poisoning. Report of three cases. Journ. Pediat., 40, 1, 1952.

ELVEHJEM, C.A. Biological significance of copper and its relation to iron metabolism. Physiol. Rev., 15, 471, 1935.

FARBER, S.L., DIAMOND, L.K., MERCER, R.D., SYLVESTER, R.F. Jr. and J.A. WOLFF. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonists, 4-amino-pteroyl-glutamic acid. New England Journ. Med., 238, 78, 1948.

FOWLER, W.M. and A.P. BARER. Retention and utilization of orally administered iron. Arch. Int. Med., 59, 561, 1937.

FRIEDELL, H.L. and J.P. STORAASLI. Symposium on radioactive isotopes; therapeutic application of radioactive phosphorus with special reference to treatment of primary polycythemia and chronic myeloid leukemia. Journ. Clin. Invest., 28, 1308, 1954.

GABRIO, B.W., SHODEN, A. and C.A. FINCH. Relationship between ferritin and hemosiderin in iron storage and iron mobilization. Fed. Proc., 12, 47, 1953.

GELLHORN, A., KLIGERMAN. M.M. and I. JAFFE. Triethylene melanine in clinical cancer chemotherapy. Am. Journ. Med., 13, 428, 1952.

GROPPER, A.L. RAISZ, L.G. and W.H. AMSPACHER. Plasma expanders. Surg., Gynec. & Obst., 95, 521, 1952.

HAGEDORN, A.B. The intravenous use of iron. Proc. Staff Meet., Mayo Clinic. 27, 277, 1952.

HALSTED, J.A., GASSTER, M. and E.J. DRENICK, Absorption of radioactive vitamin B_{12} after total gastrectomy. Relation to macrocytic anemia and to the site of origin of Castle's intrinsic factor. New England Journ. Med., 251, 161, 1954.

HEGSTED, D.M. FINCH, C.A. and T.D. KINNEY. The influence of diet on iron absortion. II. The interelation of iron and phosphorus. Journ. Exp. Med. 90, 147, 1949.

HIRSCHBOECK, J.S., LINDERT, M.C.F., CHASE, J. and T.L. CALVY. Effects of urethane in the treatment of leukemia and metastatic maligmant tumors. J.A.M.A., 136, 90, 1948.

HYNES, M. The iron reserve of a normal man. Journ. Clin. Path., 2, 99, 1949.

JACOBSON, W. The mode of action of folic acid antagonists on cells. Journ. Physiol., 123, 603, 1954.

JAMES, D.F., BUTLER, J.J., BENNETT, I.L. Jr. and P. SCHEINBERG. Studies on dicumarol in human beings: Its neutralization by Vit. K_1 oxide, menadione bisulfate, synkayvite and blood. Journ. Clinic. Investigation, 27, 541, 1948.

JERZY GLASS, G.B. BOYD, L.J. and J.A. GELLIN. Surface scientittation measurements in humans of the leplakes of parenterally administered radioactive Vit. B_{12}. Blood, 10, 95, 1955.

KERWIN, A.J. Anticoagulants in the treatment of cardiac infarction. Am Heart Journ., 46, 865, 1953.

KOZOLL, D.D., POPPER, H., STEIGMANN, F. and B. W. VOLK. Use of gelatin solutions in treatment of human shock. Am. Journ. Med. Scien., 208, 141, 1944.

LIBRACH. I.M. Toxic reactions due to intravenous iron. Brit. Med. Journ., 1, 21, 1953.

MANGIERI, C.N., ENGELBERG, R. and L.O. RANDALL The heparinlike activity of a new anticuagulant, treburon. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 102, 156, 1951.

MURPHY, W.P. Twenty-five years experience in treatment and mangement of pernicious anemia. J.A.M.A., 149, 907, 1952.

NICHOL, C.A. and A.D. Welch. On the mecanism of action of aminopterin. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 74, 403, 1950.

PARKIN, T.W. and W.F. KVALE. Neutralization of the anticoagulant effects of heparin with Protamine (salmine). Am. Heart Journ., 37, 333, 1949.

PEARSON, O.H. and L.P. ELIEL. Use of pituitary adrenocorticotropic hormone (A.C.T.H.) and Cortisone in lymphomas and leukemias. J.A.M.A., 144, 1349, 1950.

PETERING, H.G. Folic acid antagonists. Physiol. Rev., 32, 197, 1952.

RAVDIN, J.S. Plasma expanders. J.A.M.A. 150, 10, 1952.

ROSENTHAL, N. and R.L. ROSENTHAL. Treatment of polycithemia vera with triethylene melamine. A.M.A. Arch. Int. Med., 90, 379, 1952.

SHAPIRO, S. and F.E. CIFERRI. Intramuscular administration of the anticoagulant Walfarin (coumadin) sodium. J.A.M.A., 165, 1377, 1957.

SCHILLING, R.F. Recent studies of intrinsic factor and the utilization of radioactive vitamin B_{12}. Fed. Proc., 13, 769, 1954.

SCHWARTS, S.O., KAPLAN, S.R. and B.E. ARMSTRONG. The long-term evaluation of folic acid in the treatment of pernicious anemia. Journ. Lab. & Clin. Med., 35, 894, 1950.

SILVERBERG, J.H. and W. DAMESHEK. Use of triethylene melamine in treatment of leukemia and leukosarcoma. J.A.M.A., 148, 1015, 1952.

CAPITULO XVIII

ANTISEPTICOS, DESINFECTANTES E INSECTICIDAS

En este capítulo, vamos a estudiar una serie de substancias que actúan como agentes antiinfecciosos y que tienen la característica general de ser aplicables localmente en lugares que corresponden a barreras anatómicas, para que no se difundan por todo el organismo, y sólo actúen en el sitio de aplicación.

A menudo se establece confusión entre los términos con que se designan las propiedades de estos medicamentos, por lo que señalaremos brevemente el significado de la terminología más usual.

Se dice que una droga es *bacteriostática* cuando inhibe el desarrollo y función de las bacterias, es decir, cuando impide su multiplicación; y, *bactericida* cuando provoca la muerte de las bacterias.

Los términos *desinfectante* y *germicida* se consideran sinónimos, y con ellos se designan a las substancias que actúan contra las infecciones cuando son aplicadas localmente, destruyendo o neutralizando no sólo a los microorganismos activos sino también a sus esporas. Los *antisépticos* son considerados drogas inhibidoras, es decir, bacteriostáticas, que no deben necesariamente esterilizar la superficie bajo tratamiento. Generalmente, la diferencia entre antiséptico y desinfectante es sólo de grado, y una substancia puede actuar como antiséptico a baja concentración y como desinfectante a concentración más elevada.

Hay muchos antisépticos y desinfectantes de empleo en Terapéutica. Cada uno de ellos tiene cualidades especiales como baja toxicidad o elevado poder germicida, pero todos tienen sus ventajas e inconvenientes.

A continuación, veremos las propiedades esenciales de los principales germicidas, debiéndose recordar que del equilibrio entre cualidades favorables y desfavorables depende la efectividad terapéutica de la substancia.

CUALIDADES 1. — *Penetración.* — La penetración es esencial para una buena antisepsia tisular, pues si la acción se limita a la superficie de aplicación, resulta insuficiente. 2. — *Eficacia contra muchos tipos de microorganismos patógenos.* — El germicida ideal debe ser bactericida y bacteriostático para microorganismos grampositivos y gramnegativos, así como para las formas vegetativas de los microorganismos aeróbicos y anaeróbicos. 3. — *Compatibilidad con las células y los líquidos del organismo.* — Las células, los tejidos y los líquidos del organismo son elementos con que entran en contacto, con más frecuencia, los germicidas. El suero sanguíneo puede tomarse como ejemplo de tales elementos. En contacto con el suero, algunos germicidas causan la precipitación de las proteínas, siendo de esta manera inactivados. La falta

de compatibilidad de un germicida con los tejidos se traduce por la irritación o lesión tisular, factor que veremos después con el título de irritación. 4. — *Toxicidad.* — Cualquier germicida que se aplique al cuerpo humano es absorbido en mayor o menor grado, por consiguiente su toxicidad debe de ser baja para que se le pueda usar en cantidades adecuadas sin que ofrezca peligro. 5. — *Irritación.* — El germicida no debe ser irritante ni lesionar los tejidos en las concentraciones recomendadas para su uso. La prueba se hace aplicando un vendaje con la solución en el brazo de una persona y no debe producir ninguna irritación en la piel en el término de 18 horas por lo menos. 6. — *Acción rápida.* — Cuanto más rápida es la acción de un germicida, tanto mejor será el resultado obtenido. 7. — *Eficacia bactericida o bacteriostática.* — Estos efectos deben presentarse aún en presencia de tejidos y líquidos del organismo, ya que en estas circunstancias es que deben actuar. Se determina observando la máxima dilución a que estos productos aun son capaces de destruir o inhibir los microorganismos más importantes. 8. — *Acción antiséptica sostenida.* — El antiséptico debe actuar por largo tiempo, de tal modo que se necesiten pocas aplicaciones para obtener el efecto deseado. 9. — *No debe detener el proceso de cicatrización.* — El desinfectante o antiséptico ideal no debe detener el proceso de cicatrización y, en lo posible, ejercer una acción cicatrizante.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — Los antisépticos son aplicados localmente en las lesiones traumáticas y heridas operatorias, particularmente de regiones muy susceptibles a las infecciones como el colon y recto; en las quemaduras, úlceras, piodermias, etc. y para la asepsia del campo operatorio. A continuación, estudiaremos los antisépticos más importantes.

A. JABONES Y OTROS DETERGENTES

El poder antiséptico de los jabones es débil, sin embargo son usados para la limpieza de la piel antes de la intervención quirúrgica. La antisepsia debe completarse con el empleo de sustancias más efectivas.

Algunos detergentes tienen igual aplicación, pero hay otros que poseen un elevado poder antiséptico; los revisaremos brevemente.

CLORURO DE BENZALKONIO O ZEPHIRAN. — Es una mezcla de cloruro de alkil-dimetibencil-amonio, cuya fórmula general es $C_6H_5CH_2N\ (CH_3)\ R\ CI$, en la que R representa una mezcla de radicales alkilo de C_8H_{17} a C_8H_{37}.

Se le emplea en forma de solución al 1/1,000 para la desinfección profiláctica de la piel intacta y tratamiento de lesiones superficiales. Para aplicación en las membranas mucosas y para irrigaciones se emplean soluciones diluídas entre 1/2,000 a 1/4,000.

La toxicidad de este producto es relativamente baja; lamentablemente su capacidad esporocida es escasa y su efecto germicida es reducido notablemente por la presencia del suero.

CLORURO DE BENZETONIUM. — También llamado Femerol, es otro detergente catiónico de acción similar al compuesto anterior. Se le usa en la desinfección de la piel en forma de tintura al 1/500 y de soluciones acuosas al 1/10,000.

CLORURO DE CETIL PIRIDINUM. — Es el monohidrato de la sal cuaternaria de piridina y cloruro de cetilo. Se le usa en la misma forma y con las mismas limitaciones que los otros detergentes catiónicos. Las soluciones al 1/100 son empleadas en la desinfección preoperatoria de la piel intacta.

B. ALCOHOLES

La farmacodinamia del alcohol ha sido estudiada en el capítulo correspondiente. El alcohol es usado en la desinfección de la piel, instrumentos quirúrgicos, etc., y como vehículo de otros desinfectantes más poderosos. Su efecto es mayor cuando se le emplea diluído al 70% de su peso o al 78% de su volumen.

Los alcoholes propílico e isopropílico también tienen gran poder desinfectante.

C. FENOL Y DERIVADOS

El fenol es el primer antiséptico que se conoció. Es un potente veneno protoplasmático. Fue muy usado en épocas pasadas e inclusive aplicado directamente a las heridas. En el año 1867, Lister lo introdujo en Medicina, pero debido a su toxicidad y marcado poder irritante, en la actualidad ya casi no se le usa.

En concentraciones de 1/500 tiene acción bacteriostática; sin embargo, para actuar como bactericida requiere de una concentración de 1/100 ó mayor.

La ingestión del fenol puede corroer el tracto gastrointestinal; además, puede producir falla respiratoria y circulatoria, colapso, shock y muerte. Naturalmente, gran proporción del fenol ingerido se absorbe en el intestino y es en parte oxidado y eliminado por la orina combinado con los ácidos sulfúrico y glucorónico.

El tratamiento de la intoxicación aguda se hace mediante lavado gástrico con aceite de olivas. Se debe dejar cierta cantidad de aceite en el estómago y como medida general, abrigar al enfermo. Además, se deben emplear neuroestimulantes centrales como coramina, cefeína y otras medidas sintomáticas. Cuando se aplica externamente soluciones concentradas se puede impedir la corrosión, si se actúa de inmediato, mediante lavado con alcohol de la parte afectada.

La intoxicación crónica por fenol puede sobrevenir como resultado de prolongada absorción de la droga a través de la piel o de las vías respiratorias. Los síntomas principales son disturbios digestivos como vómito, ptialismo, dificultad en la deglución, anorexia, diarrea, daño de la célula hepática; disturbios nerviosos como cefalea, mareo, vértigo, etc. Además, son frecuentes las alteraciones cutáneas y compromiso renal. El tratamiento es puramente sintomático. Se estima que la dosis tóxica del fenol por vía oral en el adulto, varía entre 8 y 15 grs.

El fenol ha perdido gran parte de su importancia terapéutica. Sin embargo, se le usa en Cirugía para cauterizar la base del apéndice amputado y en la desinfección de instrumental quirúrgico. Como tiene cierta capacidad anestésica local se le emplea para aliviar el escozor de algunos procesos de la piel.

Derivados del fenol. — Existe una serie de derivados del fenol que tienen la ventaja de ser más bactericidas y menos caústicos y tóxicos. Los productos más importantes de este grupo son los "fenoles halogenados", los "alkil derivados del fenol" y los "resorcinoles". La actividad antiséptica de los fenoles halogenados es mayor en el caso de los clorofenoles, intermedia en los bromofenoles y más débil en los yodofenoles. Los dihalogenados son más ac-

tivos que los monohalogenados. Debido a su insolubilidad los fenoles halogenados tienen poca aplicación en Medicina.

Entre los alkil derivados, los cresoles son los más importantes. Estos productos difieren químicamente del fenol en que tienen un grupo metilo en el anillo benceno. Entre ellos el menos tóxico e irritante que el fenol es el metacresol. Los otros cresoles son el ortocresol y el paracresol de iguales propiedades tóxicas y germicidas entre sí. La intoxicación por cresoles es sintomáticamente semejante a la del fenol. El metacresilacetato, también llamado cresatin, es el éster acetil ácido del metacresol. Posee propiedades analgésica y antiséptica y casi carece de toxicidad. Es aplicado directamente o mediante nebulización a las membranas mucosas del oído, nariz y garganta, ya sea puro o diluído con aceites o alcohol.

Los resorcinoles tienen también acción bactericida. Se diferencian químicamente de los fenoles en que tienen un grupo OH en la posición meta. Sólo poseen un tercio de la actividad bactericida del fenol, pero su potencia aumenta mediante substituciones en su molécula; tal ocurre, por ejemplo, con el hexylresorcinol, cuyas propiedades se señalan en el capítulo de antihelmínticos.

D. CLORURO DE MERCURIO Y OTROS COMPUESTOS INORGANICOS DE MERCURIO

El bicloruro de mercurio, o sublimado corrosivo, es un poderoso desinfectante. Su acción germicida y antiséptica es mayor que la del fenol, pero a la vez es más tóxico y más irritante de los tejidos. De otro lado, las bacterias para ser destruídas requieren mayor tiempo de exposición. Parte del mercurio se adhiere a las proteínas del microbio, así como a los radicales SH de sus enzimas, inhibiendo su reproducción sin provocar su muerte, con el inconveniente de que la eliminación del mercurio permite que gran número de gérmenes se recuperen.

En épocas pasadas se le ha usado extensamente en forma de solución al 1/2,000 ó 1/4,000 para la desinfección de manos, piel y heridas, pero ha sido reemplazado por desinfectantes menos irritantes.

El sublimado corrosivo es más activo en presencia del alcohol al 25%. El cianuro de mercurio y el yoduro de mercurio y potasio, también son usados como desinfectantes.

El llamado óxido amarillo de mercurio es insoluble, y se le emplea en forma de ungüento para el tratamiento de infecciones superficiales de la piel y de los ojos.

E. ANTISEPTICOS MERCURIALES ORGANICOS

Con el objeto de reducir las propiedades tóxicas y caústicas de los mercuriales inorgánicos se ha preparado una serie de compuestos en los que el mercurio se encuentra en una combinación orgánica compleja. Estos compuestos son más bacteriostáticos, menos irritantes y menos tóxicos que los mercuriales inorgánicos. Se les usa en forma de soluciones acuosas, tinturas, ungüentos. Entre éstos, los más importantes son el cloruro fenil mercúrico, el nitrato fenil mercúrico básico y los picratos y boratos fenilmercúricos.

Estos compuestos tienen alta acción germicida contra muchas bacterias patógenas y su toxicidad es relativamente baja.

MERBROMIN O MERCUROCROMO .— Tiene discreta acción antiséptica y escaso poder de penetración, pero no es irritante y ejerce efecto bacteriostático y bactericida. Se le usa al 2% en solución acuosa o en solución de agua-alcohol-acetona. Se le emplea de preferencia en la desinfección de la piel, membranas mucosas y heridas. Sin embargo, actualmente se estima que la importancia del mercurocromo es limitada, ya que existen otros productos de mucho mayor actividad que pueden substituirlo ventajosamente en cada uno de los casos en que se emplea.

MERTHIOLATE O THIMEROSAL. — Es la sal sódica del etil mercuri-tiosalicilato. Tiene poder de penetración, siendo eficaz contra muchos tipos de microorganismos patógenos, de baja toxicidad, no es irritante, es bacteriostático, germicida y fungicida. Es incompatible con sales de metales pesados y yodo.

F. PLATA Y SUS SALES

Existen dos tipos de preparaciones de plata empleadas como antisépticos y germicidas : las sales solubles, fácilmente ionizables en solución, y las preparaciones coloidales que liberan iones lentamente, siendo por lo tanto de efecto duradero.

El ion plata ejerce su acción bactericida precipitando las proteínas de los gérmenes. En la misma forma actúan sobre los tejidos del organismo. El nitrato de plata en solución acuosa al 1 ó 2% es empleado como desinfectante de las membranas mucosas, particularmente en las infecciones de los ojos. Es irritante, pero al ser precipitado por el cloro de los tejidos pierde su poder de penetración.

Las soluciones al 1/500 - 1/2,000 han sido profusamente usadas en el tratamiento de la gonorrea y procesos semejantes, para irrigaciones de la uretra y vejiga, pero su poder irritante, su limitada capacidad de penetración y el descubrimiento de quimioterápicos y antibióticos de acción más efectivas, han eliminado su empleo.

El picrato, lactado y las preparaciones coloidales de plata también son usados como antisépticos.

Las preparaciones coloidales tienen la ventaja de que evitan las acciones irritantes, corrosivas, dolorosas, etc. del nitrato de plata. Son usadas principalmente para aplicación a las membranas mucosas. Existen muchas preparaciones de este tipo.

G. PEROXIDOS Y OTROS DESINFECTANTES OXIDANTES

Los peróxidos inestables ejercen efecto germicida mediante la liberación del oxígeno naciente que contienen. El más importante es el peróxido de hidrógeno o agua oxigenada, porque en presencia de catalasa, enzima que se encuentra en todos los tejidos, se descompone en oxígeno naciente y agua. Se le emplea en soluciones al 3%. Las soluciones más concentradas tienen efecto corrosivo.

Debido a la gran cantidad de burbujas de oxígeno que desprende el peróxido de hidrógeno al ponerse en contacto con las membranas mucosas, serosas, heridas o superficies cutáneas desepitelizadas resulta peligrosa su aplicación dentro de abscesos o cavidades cerradas como la pleural, por ejemplo. Su efecto antiséptico es de breve duración y se mantiene tan sólo el tiempo que demora la liberación de oxígeno. Además, su penetrabilidad es muy escasa. El peróxido de

hidrógeno tiene la propiedad de ablandar y destruir las masas de material infectado mediante la acción mecánica de liberación de gas. Su uso más común corresponde a la limpieza de heridas. Otros peróxidos de algún interés terapéutico son el de sodio, zinc y calcio.

Permanganato de potasio. — Es otro agente oxidante potente que rápidamente se descompone en presencia de materia orgánica. Su efecto bactericida se debe a su capacidad oxidante; sin embargo, su poder de penetración es reducido y actúa casi exclusivamente sobre las infecciones superficiales, pero las soluciones concentradas pueden corroer la piel.

Se le ha usado en la prevención y tratamiento de la gonorrea en forma de lavados vaginales y uretrales. De otro lado, su capacidad de oxidar substancias orgánicas le concede importancia en el tratamiento de las mordeduras de serpientes, previa incisión y ligadura de la zona para impedir la circulación y absorción del producto. El lavado gástrico con la solución de permanganato al 1/5,000 es usado como antídoto en los casos de intoxicación por ingesta de alcaloides, barbitúricos, hidrato de cloral, etc.

H. ACIDO BORICO Y BORAX

El ácido bórico es un ácido muy débil, que desde hace mucho tiempo viene siendo usado como antiséptico y preservativo de alimentos. Su solución al 2.5% detiene el crecimiento de casi todo tipo de bacilos, aunque no produce su destrucción. Tiene la ventaja de ser muy poco irritante. El bórax es la sal sódica del ácido tetrabrómico cuyas soluciones acuosas son alcalinas. El perborato de sodio tiene gran poder oxidante; se le emplea en la composición de algunos dentífricos.

El ácido bórico y el bórax son poco tóxicos, pero la ingestión oral de grandes cantidades produce irritación gastrointestinal, náuseas, vómitos y diarrea. El ácido bórico al 4% ya sea en solución o en ungüento, es usado para aplicación en los ojos y otras membranas mucosas. Debido a su escaso poder antiséptico estos productos ya casi no se usan en Terapéutica.

I. COMPUESTOS DE YODO

El yodo tiene gran poder germicida. Se le emplea en forma de tintura que contiene 2% de yodo y 2% de yoduro de sodio; composición de gran efecto fungicida y germicida que pierde gran parte de la acción irritativa del yodo. También se emplea la solución acuosa yodo-yodurada o "solución de lugol" que está integrada por 5 gramos de yodo, 10 gramos de yoduro de potasio, y agua en cantidad suficiente para 100 cc.

El yodoformo ha sido usado extensamente en Cirugía, pero su empleo se ha reducido notablemente debido a su toxicidad y gran poder irritante.

J. PREPARADOS DE CLORO

El cloro es altamente tóxico sobre toda materia viviente. Se le emplea en la esterilización del agua y otros elementos; lamentablemente no puede ser empleado en Cirugía debido a su volatilidad y alto poder irritante. Algunas soluciones que liberan cloro como la de hipoclorito de potasio o agua de Javelle, la de hipoclorito de sodio alcalino o solución de Labarraque, la de hipoclorito de sodio o solución de Dakin, etc. han sido usadas como desinfectantes. Las soluciones de hipoclorito son estables en presencia de álcali, el cual de por sí

tiene efecto destructor sobre las materias orgánicas, ya sean bacterias o tejidos normales. Las soluciones de hipoclorito de sodio al 1/200 a 1/2,000 han sido empleadas para irrigación de heridas y cavidades infectadas.

Como substitutos de las soluciones de hipoclorito se emplean varias preparaciones orgánicas en las que el cloro está ligado a un nitrógeno de la molécula orgánica. Son compuestos prácticamente neutros, relativamente estables y menos irritantes, pero carecen del efecto solvente que tiene el hipoclorito alcalino. La dicloramina T, que corresponde a este grupo es un germicida que contiene 28 a 30% de cloro activo. Es un polvo amarillento casi insoluble en el agua, pero soluble en eucaliptol y en parafina clorinada.

K. COLORANTES ANTISEPTICOS

Los colorantes orgánicos sintéticos tienen valor terapéutico en Medicina y en Cirugía. Se les emplea como antisépticos contra algunos protozoos. Estos compuestos difieren entre sí en lo que se refiere al mecanismo de su actividad bactericida, potencia germicida, toxicidad, etc.

Los AZOCOLORANTES. — Los azocolorantes contienen una unión —N:N—. El rojo escarlata es el elemento más antiguo de este grupo. Otro compuesto es el llamado Dimazon que tiene acciones similares y es usado con los mismos propósitos. Se considera que estos compuestos estimulan la proliferación de las células epiteliales, por lo que se les emplea generalmente en forma de ungüento para promover el crecimiento epitelial en zonas desepitelizadas, heridas quemaduras, escaras, úlceras crónicas de la piel, etc. Los azocolorantes no son pues empleados como antisépticos, salvo el caso del Piridium que ha sido usado como antiséptico urinario, pero en la actualidad casi no se le emplea, siendo aventajado por los compuestos del Furano, los sulfamidados y los antibióticos.

DERIVADOS ACRIDINICOS. — Los derivados acridínicos o flavinas son bacteriostáticos y bactericidas altamente efectivos.

Desde 1912, Ehrlich demostró el efecto tripanosomicida de la Tripaflavina, nombre que más tarde fue cambiado por el de Acriflavina. Un compuesto relacionado a la Acriflavina es la Proflavina.

Además, se ha preparado una larga serie de derivados acridínicos con efecto bactericida que en algunos casos es superior al de la Acriflavina y Proflavina, siendo uno de los más importantes el 9-amino-acridina-mono-hidrocloruro, que es activo contra el Proteus y otros microorganismos.

Los colorantes acridínicos tienen baja toxicidad y están casi exentos de efecto irritativo local. Su espectro microbiano es amplio y comprende gérmenes anaerobios, grampositivos y gramnegativos, y en particular un grupo de proteus. Sólo aquéllos que actúan como bases fuertes no son inhibidos por los flúidos orgánicos; su uso continuado puede disminuir el tejido de granulación.

La llamada acriflavina neutra es eliminada por la orina, la que toma un color amarillento. Ejerce efecto antiséptico a través del tracto urinario, particularmente cuando la reacción de la orina es alcalina, por lo que resulta conveniente la ingestión simultánea de bicarbonato de sodio. Los derivados acridínicos son usados en soluciones al 1/1,000 para lavar heridas.

DERIVADOS DEL TRIFENILMETANO O ROSANILINA. — Los derivados del trifenilmetano o rosanilina son un grupo de colorantes básicos que actúan sobre

microorganismos grampositivos. Este grupo está integrado por el violeta de genciana, metilvioleta y verde brillante. Los derivados aminados del trifenilmetano y su homólogo el tolidil-fenilmetano, son conocidos como rosanilina y pararrosalina, que son activos contra gérmenes gram positivos, no así sobre los gramnegativos que son muy resistentes. Son particularmente efectivos contra el estafilococo, B. dilfteria, Ps. piociánica. El violeta de genciana es, además, un buen antihelmíntico.

La mezcla llamada Dymixal, integrada por 45% de cristal violeta, 32% de verde brillante y 23% de acriflavina, es empleada en el tratamiento de quemaduras.

La solución de violeta de genciana al 1/500 ó 1/1,000 es usada para aplicación directa, y al 1/10,000 para instilaciones. En el tratamiento de infecciones intestinales por Strongyloides se emplea el violeta de genciana por vía oral, en forma de tabletas con cubierta entérica.

Azul de metileno. — El azul de metileno ha sido el primer colorante antiséptico usado en Medicina. En realidad su potencia es débil. Se le ha empleado como antiséptico urinario. Es de importancia en el tratamiento de la intoxicación por cianuros y por kerosene, aunque su eficacia es inferior a la de otras drogas.

L. DERIVADOS DEL FURANO

Los derivados del furano poseen actividad antibacteriana. Entre ellos, la nitrofurazona y la nitrofurantoína parecen ser los más importantes.

Nitrofurazona (*Furacin*). — Es un antibacteriano sintético, derivado del furfurol. Efectivo contra muchos gérmenes grampositivos y gramnegativos, tiene propiedades tanto bacteriostáticas como bactericidas. Su poder bactericida no es alterado por la presencia de exudados, sangre o suero. En algunas oportunidades, ha producido reacciones de sensibilidad local. Su mecanismo de acción se debería a su capacidad de combinarse con las enzimas respiratorias bacterianas. Se le emplea en el tratamiento de heridas contaminadas, ulceraciones, piodermias y quemaduras, en forma de solución al 0.2% en propilenglicol. También existen preparados para uso tópico en forma de gotas nasales y óticas.

Furaspor es el nombre comercial de otro derivado del furano, el nitrofurfuril metil-eter empleado para el tratamiento de micosis superficiales.

Nitrofurantoina (*Furadantina*). — Es también un derivado del furano, con amplio espectro bacteriano que comprende gérmenes grampositivos y gramnegativos. Se le usa como antiséptico urinario, particularmente en aquellos casos de severa infección del tracto urinario en que han fracasado otros agentes antimicrobianos. Se le administra por vía oral porque alcanza grandes concentraciones en la orina, sobre todo en medio ácido. Ultimamente se le está empleando en el tratamiento de infecciones localizadas o sistémicas resistentes a los antibióticos.

M. ANTISEPTICOS USADOS PREFERENTEMENTE EN ENFERMEDADES DE LA PIEL

Pirogalol. — Es un trihidroxibenceno cuyo uso en el tratamiento de infecciones cutáneas estuvo muy difundido en épocas pasadas, pero debido a su toxicidad cuando se le aplica en superficies cutáneas amplias, ha sido substituído

por drogas más efectivas y menos tóxicas. En los animales, la administración de dosis altas produce síntomas nerviosos, parecidos a los que provoca el ácido carbólico. La intoxicación por pirogalol trae consigo cambios morfológicos en los hematíes, hemólisis y metahemoglobinemia, debido a las propiedades reductoras de la droga. En las intoxicaciones no muy intensas se produce ictericia, nefritis, hemoglobinuria y metahemoglobinuria.

El pirogalol es excretado por la orina, en parte combinado con ácido sulfúrico, y en parte como producto oxidado, lo que da a la orina color obscuro.

CRISAROBIN. — Es una mezcla de derivados antracénicos neutros en proporciones variables. Aplicado sobre la piel puede producir escozor, enrojecimiento e hinchazón. En algunas personas ha llegado a producir daño renal. Se le usa preferentemente en forma de ungüento en las enfermedades de la piel, en particular en la psoriasis.

NAFTOL. — El naftol se parece al ácido carbólico en su acción antiséptica, pero es menos soluble y menos corrosivo. La forma alfa es más antiséptica que la beta; y, a su vez, ésta es más germicida que el ácido carbólico. Es usado en ungüentos del 1 al 5% en el tratamiento de muchas parasitosis cutáneas.

RESORCINOL. — Es menos tóxico y menos irritante que el fenol. Sus soluciones al 0.5 a 3% o sus ungüentos al 5% o menos, tienen propiedades antipruriginosas. El resorcinol tiñe la piel y el pelo y puede inducir severas dermatitis.

AZUFRE Y COMPUESTOS SULFURADOS. — El azufre es usado en el tratamiento de las infecciones parasitarias de la piel como escabiosis, pediculosis y en desórdenes cutáneos como seborrea. El ungüento de azufre al 5 ó 15% es empleado en el tratamiento de la escabiosis.

Los preparados *sulfoictiolados* son sales o mezclas de ácidos que contienen azufre, derivados del alquitrán, o de fósiles bituminosos. El compuesto de amonio del ácido sulfoictiólico es llamado generalmente ictiol. Este producto es ligeramente irritante de la piel, propiedad que parece ser útil en algunas enfermedades cutáneas. y que ha dado lugar a su uso muy difundido en el tratamiento de enfermedades de la piel. Generalmente se le emplea en forma de ungüento que contiene partes iguales de ictiol y petrolato, pero puede ser usado en proporciones mucho menores. En soluciones débiles ejerce efecto demulcente o emoliente.

N. ANTISEPTICOS GENITOURINARIOS

Antes del descubrimiento de las sulfonamidas se ha usado como antisépticos urinarios una serie de drogas que, a excepción del ácido mandélico y de la methenamina, han sido abandonadas.

Los gérmenes que invaden el tracto urinario presentan susceptibilidad muy variable a las drogas, lo cual en muchos casos hace necesario recurrir a los urocultivos para identificar a los gérmenes causantes y aplicar la droga adecuada. Además, el pH de la orina es un factor importante que modifica la actividad de los antisépticos urinarios.

METHENAMINA. — La methenamina o hexametilentetramina, producto de condensación de formaldehido con amonio, actúa como bactericida a nivel del tracto urinario porque en el curso de su excreción urinaria libera formaldehido que, aunque en pequeña cantidad, resulta suficiente para prevenir durante va-

rias horas la putrefacción de la orina. Para que la formaldehida se libere es preciso que la orina sea ácida, es decir, que tenga un pH de 5.6 ó menor.

A dosis terapéutica la methenamina no produce síntomas, pero en cantidades mayores irrita el estómago debido a que con la acidez del jugo gástrico libera formaldehido. Igualmente, puede producir ligero ardor, hematuria y dolor de la vejiga urinaria.

La dosis a que es administrada es de 0.15 a 1 gr. cuatro veces al día, de acuerdo con la edad y peso del paciente.

La methenamina, como antiséptico urinario, ha sido casi substituída por el ácido mandélico, sulfonamidas, antibióticos y derivados del furano.

Acido mandelico. — Las orinas ácidas son medios poco favorables para la multiplicación bacteriana. Es por esto que para producir un estado de ketosis y controlar la infección urinaria originalmente se usaron dietas ricas en grasas y pobres en carbohidratos. Después se ensayaron otros métodos dietéticos que conducían al mismo fin, encontrándose que el efecto en última instancia se debía a la formación de ácido hidroxibutírico. Lamentablemente no es posible que este producto ejerza efecto bactericida en el tracto urinario cuando es administrado por vía oral, porque antes de que llegue a los riñones es fácilmente oxidado liberando dióxido de carbono y agua. Entonces se ensayaron varios ácidos orgánicos, encontrándose que el mandélico era el más conveniente debido a su baja toxicidad y a que es eliminado casi inmodificado por los riñones.

Para intensificar su efectividad es conveniente que los líquidos ingeridos por el paciente no sobrepasen de 1,200 cc. al día, y, si el pH de la orina no desciende a niveles convenientes debe adicionarse otro acidificante como el cloruro de amonio a razón de un gramo, cuatro veces al día. Siguiendo estas reglas casi siempre es posible que la orina se torne bactericida al segundo o tercer día. En muchos casos se obtiene la asepsia urinaria entre los 8 y 10 días de tratamiento, siendo entonces conveniente suspender la medicación para evitar la inflamación renal. En el curso de este tratamiento a veces se produce náusea y diarrea. Teniendo en cuenta el daño renal que produce la droga, se le contraindica en la insuficiencia renal. Se le emplea a dosis de 2 a 3 gramos cuatro veces al día.

Mandelamina (*Mandelato de Methenamina*). — Este producto es una combinación química de ácido mandélico y de methenamina, por lo que posee propiedades de ambas drogas. Su espectro urinario es semejante al de las sulfonamidas y estreptomicina.

INSECTICIDAS

Existe una larga serie de productos químicos que se emplean en la destrucción de insectos vectores de enfermedades humanas y dañinos a la agricultura.

Estas substancias tienen poco interés farmacológico, pero sí gran importancia toxicológica. Revisaremos los más importantes, refiriéndonos principalmente a las intoxicaciones que producen y al tratamiento de las mismas.

INSECTICIDAS CLORINADOS

Diclorodifeniltricloroetano o D.D.T. — Es un insecticida cuyo empleo está muy difundido porque actúa contra una gran variedad de artrópodos. Aun-

que sintetizado desde hace muchos años, recién en 1939 se vino a conocer su efecto letal sobre moscas, mosquitos, anófeles, pulgas, piojos, etc. y otros vectores de enfermedades como tifus exantemático, paludismo, tifoidea, etc. Gracias a su empleo se han podido controlar epidemias como la de tifus en Nápoles en el invierno de 1943-44. Produce la muerte de los insectos por su efecto neurotóxico.

La intoxicación aguda fatal por D.D.T. en el hombre es rara. Se requiere alrededor de 10 gramos de la droga para producir la muerte (intoxicaciones de este tipo sólo se presentan cuando se ingiere con fines suicidas, pues es muy escasamente absorbido por la piel).

El cuadro tóxico se caracteriza por náuseas, vómitos, diarrea, parestesias de las extremidades, y excitación del sistema nervioso. Si la cantidad ingerida ha sido suficientemente elevada, aparecen convulsiones tónico-clónicas, coma y aún la muerte. En muchos casos aparecen simultáneamente síntomas dependientes de la actividad de las substancias en que va disuelto el D.D.T.

El tratamiento de la intoxicación es puramente sintomático, particularmente a base de barbitúricos para combatir la excitación del sistema nervioso central; siempre que se sospeche que los síntomas se deben a la actividad del solvente deberá hacerse el tratamiento correspondiente considerando el caso como una intoxicación mixta.

Aunque el D.D.T. se almacena en la grasa corporal, no existen evidencias de que la intoxicación crónica se presente en humanos; sin embargo, los animales sometidos continuamente al efecto del D.D.T. presentan atrofia testicular, lesión que no se debe dejar de tener en cuenta en humanos sometidos a contacto repetido con la droga.

Hexaclorobenceno. — Existen varios isómeros de este producto. El gama isómero llamado también *Quindano o Gamexano* es usado como un poderoso insecticida. En terapéutica humana se le ha empleado en forma de ungüento para el tratamiento de la escabiosis. Los síntomas de intoxicación son indistinguibles de los producidos por el D.D.T. El tratamiento también debe dirigirse a combatir las convulsiones y provocar la eliminación de la droga.

Otros insecticidas clorinados. — Existe una serie de compuestos clorinados que han demostrado un alto grado de efectividad como insecticidas. Todos ellos producen síntomas semejantes a los de la intoxicación por D.D.T., siendo el tratamiento similar. Entre éstos, los más usados son el *Clordano, Toxafeno, Aldrin* y *Dieldrin.*

INSECTICIDAS FOSFORADOS

A este grupo pertenece una serie de substancias que tienen las características comunes de ser compuestos orgánicos que contienen fósforo en su molécula y de ser inhibidores de la colinoesterasa en forma a veces irreversible. Los compuestos más importantes de este grupo son el Folidol o E 605, Systox, Metasystox, Parathion, etc.

Se emplean en gran escala como insecticidas para combatir las plagas agrícolas. Pueden ser absorbidos por el hombre, por vía respiratoria o digestiva. El cuadro clínico que producen se debe a la inhibición de la colinoesterasa y se caracteriza por síntomas digestivos como náuseas, vómitos y diarreas; síntomas respiratorios como disnea, sensación de opresión toráxica (debido al gran aumento de secreciones y al espasmo de los músculos bronquiales por hiperexcita-

ción parasimpática); síntomas neurológicos; al comienzo se presenta excitabilidad y fibrilaciones musculares, pero conforme aumenta el grado de intoxicación se llega al coma. El pulso puede estar acelerado en los primeros momentos, pero luego se hace francamente bradicárdico. Las pupilas se tornan puntiformes, lo que es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.

El tratamiento se basa en la completa atropinización del paciente por tanto tiempo como sea necesario. La atropina se inyecta endovenosamente; la dosis y frecuencia de administración dependen de la gravedad del paciente. Por lo general, se empieza con uno o dos miligramos y se administran dosis adicionales de 0.5 mg. a 0.25 mg. cada 15 a 30 minutos de acuerdo con los requerimientos del enfermo.

D.M.P.P.

REFERENCIAS

BEST, R.R., COE, J.D., Mc. MURTREY, G.B. and M.J. HENN. Effectiveness of soaps containing hexachlorophene for the surgical scrub. Special reference to bar soap. Arch Surg., 61, 869, 1950.

BING, R.J., Mc NAMARA, B. and F.H. HOPKINS. Studies on the pharmacology of D.D.T. (2, 2- bis-parachlorophenyl-1,1,1-trichloro-ethane). The chronic toxicity of D.D.T. in the dog. Bull. Johns Hopkins. Hosp., 78, 308, 1946.

CRAMER, D.L. The mode of action of nitrofuran compounds. II. Application of physicochemical methods to the study of action against Staphylococcus aureus. Journ. Bact., 54, 119, 1947.

DIECHMANN, W. and L.J. SCHAFER. Phenol studies. Am. Journ. Clin. Path., 12, 129, 1942.

DODD, M.C. The chemotherapeutic properties of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone (furacin). Journ. Pharmocol. & Exp. Therap., 86, 311, 1946.

GERSHENFELD, L. and B. WITLIN. Iodine as an antiseptic. Ann New York Acad. Scien., 53, 172, 1950

HARNETT, J.C. Possible role of free phenols in renal uremia. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 69, 177, 1948

HAZLETON, L.W. Review of current Knowledge of toxicity of cholinesterase inhibitor insecticides. Agricultural & Food Chemistry, 3, 312, 1955.

HELMHOLTZ, H. F. and A.E. OSTERBERG. Rate of excretion and bactericidal power of mandelic acid in urine. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 11, 373, 1936.

JUDAH, J.D. Studies on the metabolism and mode of action of D.D.T. Brit. Journ. Pharmacol., 4, 120, 1949.

KNIGHT, V., DRAPER, J.W., BRADY, E.A. and C.A. ATTMORE. Methenamine mandelate: antimicrobial activity, absorption and excretion. Antibiotics & Chemother., 2, 615, 1952.

KNOX, W.E., STUMPH, P.K., GREEN, D.E. and V.H. AUERBACH. The inhibition of sulfhydryl enzimes as the basis of the bacterial action of chlorine. Journ. Bact., 55, 451, 1948.

KRANTZ, J.C. and W.E. EVANS. A contribution to the pharmacology of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone (furacin). Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 85, 324, 1945.

LILLIE, R.D., SMITH, M.I. and E.F. STOHLMAN. Pathologic actions of D.D T. and certain of its analogs and derivatives. Arch. Path., 43, 127, 1947.

MINTZER, S., KADISON, E.R., SHALES, W.H. and O. FELSENFELD. Treatment of urinary tract infections with a new antibacterial nitrofuran. Antibiotcs & Chemother., 3, 151, 1953.

ROSENHEIM, M.L. Mandelic acid in treatment of urinary infections. Lancet, 1, 1032, 1935.

SCUDI, J.V. and J.F. REINHARD. Absortion, distribution and renal excretion of mandelamine (methenamine mandelate) Journ. Lab. & Clin. Med., 33, 1304, 1948.

SUMERFORD, W.T., HAYES, W.J., Jr., JOHNSTON, J.M., WALKER, K. and J. SPILLANE. Cholinesterase response and symptomatology from exposure to organic phosphorus insecticides. A.M.A. Arch. Indust. Hyg., 7, 383, 1953.

SUTER, C.M. Relationships between the structures and bactericidal properties of phenols. Chem, Rev., 28, 269, 1941.

VON OETTINGEN, W.F., CALHOUN, O.V., BADERTSCHER, V.A. and R.E. PICKETT. Comparative studies on mercurochrome and other antiseptics. J.A.M.A., 99, 127, 1932.

CAPITULO XIX

ANTIHELMINTICOS

Los antihelmínticos son drogas que se emplean en el tratamiento de las parasitosis intestinales a vermes.

La helmintiasis es seguramente la enfermedad más difundida en el género humano. Se estima que una tercera parte de la población del mundo es portadora de parásitos intestinales. No obstante, cabe aclarar que no todas las personas infestadas presentan evidencias clínicas de la enfermedad. Existen varios factores que determinan si la helmintiasis ha de producir o no los síntomas correspondientes, lo que depende principalmente del número de vermes infestantes y la resistencia del organismo parasitado.

Los antihelmínticos han sido clasificados en vermicidas o vermífugos y tenicida o tenífugos, según produzcan la muerte o faciliten la expulsión del parásito. Esta clasificación es muy relativa porque la acción del antihelmíntico adopta una modalidad u otra de acuerdo con la concentración que se pone en contacto con el parásito, y de la rapidez con que es evacuado del intestino. De otro lado, los tenífugos pueden actuar como vermífugos, y viceversa.

Las dosis que generalmente se emplean, salvo raras excepciones, actúan simplemente disminuyendo la vitalidad del parásito, por lo que es indispensable ingerir algunas horas después un purgante que determine su expulsión del intestino.

En épocas pasadas, la mayoría de los antihelmínticos eran substancias de origen vegetal, pero éstas han sido en gran parte reemplazadas por productos sintéticos que tiene la ventaja de ser más potentes y menos tóxicos.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los antihelmínticos es variable. Algunos actúan tóxicamente sobre los músculos del parásito; otros, anestesiando o deprimiendo la cadena ganglionar de los vermes; y otros, mediante digestión enzimática del verme.

Toxicidad

Debido a su acción irritativa, muchas drogas de este grupo pueden producir gastroenteritis, aunque casi siempre pasajeras. Su absorción es muy escasa, salvo que se ingiera también grasas o alcohol, substancias que al favorecer su solubilidad, facilitan su absorción intestinal dando lugar a reacciones tóxicas, particularmente dependientes del sistema nervioso, músculos y aparato cardiovascular.

Condiciones que debe reunir un antihelmintico

Para que un antihelmíntico sea de importancia terapéutica debe tener amplia zona manejable, es decir que su acción sobre el parásito debe ser mayor que sobre el huésped y su absorción debe ser nula o insignificante a fin de evitar acciones tóxicas, a la vez que favorecer concentraciones convenientes en la luz intestinal.

Reglas generales para la administración de los antihelminticos

Con las excepciones que oportunamente señalaremos, los principios generales para la administración de antihelmínticos son los siguientes :

1) Establecer el tipo de parásito infestante, mediante los exámenes correspondientes de heces, para así elegir el antihelmíntico apropiado. 2) En caso de pacientes anémicos o muy debilitados, es preciso prepararlos antes del tratamiento antihelmíntico, mediante la administración de fierro, extracto hepático, vitaminas, proteínas, transfusiones sanguíneas, etc. 3) Suprimir la ingestión de grasas y alcohol desde 24 ó 48 horas antes de la administración de la droga. 4) Evacuar el intestino y mantenerlo lo más limpio posible para que los efectos del fármaco se ejerzan directamente sobre el parásito, con tal fin conviene mantener al paciente con una dieta ligera a base de leche, té, galletas, papas e hidratos de carbono en general, desde 24 horas antes de la administración de la droga, y aunque para muchos médicos no es indispensable, es preferible dar un purgante salino la víspera o aplicar enema la noche anterior. 5) La administración del antihelmíntico debe hacerse en ayunas. 6) Cuatro a seis horas después, dar un purgante salino, especialmente sulfato de magnesia, para facilitar la expulsión de los parásitos. 7) No tomar alimentos hasta después de la primera deposición, y en todo caso el tipo de alimentación durante ese día debe ser semejante al indicado para el día precedente. 8) Que se proceda al examen correspondiente de los parásitos expulsados y en particular si se trata de tenia investigar si el escólex ha sido eliminado. 9) Practicar periódicos exámenes de heces para asegurarse de que se ha obtenido la erradicación total de los parásitos. 10) Si los vermes no han desaparecido en su totalidad con el primer tratamiento, repetirlo a intervalos de 20 a 30 días, hasta que en dos o tres exámenes consecutivos de heces no se encuentren parásitos ni sus huevos.

PRINCIPALES ANTIHELMINTICOS

EXTRACTO ETEREO DE HELECHO MACHO

El extracto etéreo de helecho macho es una óleorresina que se obtiene de los rizomas y tallos del "Aspidium filix mas", y cuya actividad antihelmíntica se debe al ácido filicílico y otros derivados del floroglucinol que entran en su composición. El principio crudo se conoce con el nombre de "filicina".

Las preparaciones impuras de helecho macho han sido usadas como antihelmínticos desde la época de Galeno.

Toxicidad. — A dosis terapéuticas, la proporción absorbida por el tracto intestinal es insignificante y no actúa sobre el organismo humano; pero la administración de altas dosis, o su absorción intestinal, dan lugar a graves y aún fatales síntomas tóxicos. Así, como consecuencia de su acción irritativa sobre la mucosa digestiva se presentan náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdomina-

les. Deprime el miocardio y produce hipotensión arterial y aún colapso. En una primera fase actúa depresivamente sobre el sistema nervioso central, pero enseguida estimula particularmente la médula espinal, aumentando los reflejos, pudiendo sobrevenir contracciones musculares involuntarias y aún convulsiones. Deprime la musculatura lisa, acción que parece ser el mecanismo básico de su acción antihelmíntica. Además, el paciente puede presentar una serie de otros síntomas como somnolencia, confusión mental, debilidad muscular, neuritis o atrofia del nervio óptico con ceguera transitoria o permanente. La muerte es precedida de colapso y coma.

El tratamiento de la intoxicación por helecho macho es principalmente sintomático, a base de estimulantes cardiorrespiratorios, barbitúricos para controlar la excitación y convulsiones, y purgante salino que facilite la evacuación intestinal de la droga.

Indicaciones y contraindicaciones. — El extracto etéreo de helecho macho está principalmente indicado en el tratamiento de las parasitosis por tenias solium, saginata e himenolepsis nana.

Se le contraindica o debe ser administrado con mucho cuidado en las personas desnutridas, débiles, con anemia intensa, en los ancianos, alcóholicos crónicos, en las personas con propensión a convulsiones, en los que padecen del aparato cardiovascular, y en los enfermos de úlcera péptica.

Administración y dosis. — En la administración de extracto etéreo de helecho macho se deben seguir las reglas generales que ya hemos expuesto. La dosis media para el adulto es de 4 a 5 gramos dividida en 4 ó 5 cápsulas de un gramo, u 8 a 10 de medio gramo, a ingerir en ayunas, con intervalos de 5 a 10 minutos. La dosis para niños menores de doce años debe ser de 0.30 gr. por año de edad y el total no debe exceder de 3 gramos.

Siempre se debe dar un purgante salino después de 2 a 4 horas de tomar la última cápsula y se debe evitar la ingestión de alcohol, grasa y aceites porque facilitan la absorción del producto.

ATEBRINA, METOQUINA Y ACRANIL

La Atebrina, la Metoquina y el Acranil se comportan como tenífugos y son los más usados, ofreciendo la ventaja de que los parásitos son expulsados coloreados de amarillo, lo que facilita la identificación del escólex. Lamentablemente, las dosis empleadas como antihelmínticas son elevadas, por lo que pueden irritar la mucosa gastrointestinal y dar lugar a náuseas y vómitos que impiden la prosecución del tratamiento. Para evitar o disminuir estas molestias se aconseja la administración de alcalinos y preparados de belladona.

Indicaciones y contraindicaciones. — La Atebrina y la Metoquina son más comúnmente usadas como antimaláricos; sin embargo, debido a su efecto antihelmíntico, al igual que el Acranil se les emplea en los diversos tipos de teniasis. Se les contraindica en los ancianos, debilitados o desnutridos, en pacientes con lesiones hepáticas o renales y en aquéllos que tienen antecedentes psiquiátricos.

Dosis. — La dosis antihelmíntica de estas drogas es de 0.80 gr. a 1 gr.; es decir, de 8 a 10 tabletas de 0.10 gr. a tomar en ayunas, con intervalos de 5 minutos entre una y otra. Otros autores aconsejan tomar al principio la mitad de la dosis total y a las dos horas la otra mitad. Al igual que con los otros antihelmínticos, debe administrarse un purgante salino 4 a 6 horas después de la ingestión de la última tableta.

CAPITULO XIX

ANTIHELMINTICOS

Los antihelmínticos son drogas que se emplean en el tratamiento de las parasitosis intestinales a vermes.

La helmintiasis es seguramente la enfermedad más difundida en el género humano. Se estima que una tercera parte de la población del mundo es portadora de parásitos intestinales. No obstante, cabe aclarar que no todas las personas infestadas presentan evidencias clínicas de la enfermedad. Existen varios factores que determinan si la helmintiasis ha de producir o no los síntomas correspondientes, lo que depende principalmente del número de vermes infestantes y la resistencia del organismo parasitado.

Los antihelmínticos han sido clasificados en vermicidas o vermífugos y tenicida o tenífugos, según produzcan la muerte o faciliten la expulsión del parásito. Esta clasificación es muy relativa porque la acción del antihelmíntico adopta una modalidad u otra de acuerdo con la concentración que se pone en contacto con el parásito, y de la rapidez con que es evacuado del intestino. De otro lado, los tenífugos pueden actuar como vermífugos, y viceversa.

Las dosis que generalmente se emplean, salvo raras excepciones, actúan simplemente disminuyendo la vitalidad del parásito, por lo que es indispensable ingerir algunas horas después un purgante que determine su expulsión del intestino.

En épocas pasadas, la mayoría de los antihelmínticos eran substancias de origen vegetal, pero éstas han sido en gran parte reemplazadas por productos sintéticos que tiene la ventaja de ser más potentes y menos tóxicos.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los antihelmínticos es variable. Algunos actúan tóxicamente sobre los músculos del parásito; otros, anestesiando o deprimiendo la cadena ganglionar de los vermes; y otros, mediante digestión enzimática del verme.

Toxicidad

Debido a su acción irritativa, muchas drogas de este grupo pueden producir gastroenteritis, aunque casi siempre pasajeras. Su absorción es muy escasa, salvo que se ingiera también grasas o alcohol, substancias que al favorecer su solubilidad, facilitan su absorción intestinal dando lugar a reacciones tóxicas, particularmente dependientes del sistema nervioso, músculos y aparato cardiovascular.

Condiciones que debe reunir un antihelmintico

Para que un antihelmíntico sea de importancia terapéutica debe tener amplia zona manejable, es decir que su acción sobre el parásito debe ser mayor que sobre el huésped y su absorción debe ser nula o insignificante a fin de evitar acciones tóxicas, a la vez que favorecer concentraciones convenientes en la luz intestinal.

Reglas generales para la administración de los antihelminticos

Con las excepciones que oportunamente señalaremos, los principios generales para la administración de antihelmínticos son los siguientes :

1) Establecer el tipo de parásito infestante, mediante los exámenes correspondientes de heces, para así elegir el antihelmíntico apropiado. 2) En caso de pacientes anémicos o muy debilitados, es preciso prepararlos antes del tratamiento antihelmíntico, mediante la administración de fierro, extracto hepático, vitaminas, proteínas, transfusiones sanguíneas, etc. 3) Suprimir la ingestión de grasas y alcohol desde 24 ó 48 horas antes de la administración de la droga. 4) Evacuar el intestino y mantenerlo lo más limpio posible para que los efectos del fármaco se ejerzan directamente sobre el parásito, con tal fin conviene mantener al paciente con una dieta ligera a base de leche, té, galletas, papas e hidratos de carbono en general, desde 24 horas antes de la administración de la droga, y aunque para muchos médicos no es indispensable, es preferible dar un purgante salino la víspera o aplicar enema la noche anterior. 5) La administración del antihelmíntico debe hacerse en ayunas. 6) Cuatro a seis horas después, dar un purgante salino, especialmente sulfato de magnesia, para facilitar la expulsión de los parásitos. 7) No tomar alimentos hasta después de la primera deposición, y en todo caso el tipo de alimentación durante ese día debe ser semejante al indicado para el día precedente. 8) Que se proceda al examen correspondiente de los parásitos expulsados y en particular si se trata de tenia investigar si el escólex ha sido eliminado. 9) Practicar periódicos exámenes de heces para asegurarse de que se ha obtenido la erradicación total de los parásitos. 10) Si los vermes no han desaparecido en su totalidad con el primer tratamiento, repetirlo a intervalos de 20 a 30 días, hasta que en dos o tres exámenes consecutivos de heces no se encuentren parásitos ni sus huevos.

PRINCIPALES ANTIHELMINTICOS

EXTRACTO ETEREO DE HELECHO MACHO

El extracto etéreo de helecho macho es una óleorresina que se obtiene de los rizomas y tallos del "Aspidium filix mas", y cuya actividad antihelmíntica se debe al ácido filicílico y otros derivados del floroglucinol que entran en su composición. El principio crudo se conoce con el nombre de "filicina".

Las preparaciones impuras de helecho macho han sido usadas como antihelmínticos desde la época de Galeno.

Toxicidad. — A dosis terapéuticas, la proporción absorbida por el tracto intestinal es insignificante y no actúa sobre el organismo humano; pero la administración de altas dosis, o su absorción intestinal, dan lugar a graves y aún fatales síntomas tóxicos. Así, como consecuencia de su acción irritativa sobre la mucosa digestiva se presentan náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdomina-

les. Deprime el miocardio y produce hipotensión arterial y aún colapso. En una primera fase actúa depresivamente sobre el sistema nervioso central, pero enseguida estimula particularmente la médula espinal, aumentando los reflejos, pudiendo sobrevenir contracciones musculares involuntarias y aún convulsiones. Deprime la musculatura lisa, acción que parece ser el mecanismo básico de su acción antihelmíntica. Además, el paciente puede presentar una serie de otros síntomas como somnolencia, confusión mental, debilidad muscular, neuritis o atrofia del nervio óptico con ceguera transitoria o permanente. La muerte es precedida de colapso y coma.

El tratamiento de la intoxicación por helecho macho es principalmente sintomático, a base de estimulantes cardiorrespiratorios, barbitúricos para controlar la excitación y convulsiones, y purgante salino que facilite la evacuación intestinal de la droga.

Indicaciones y contraindicaciones. — El extracto etéreo de helecho macho está principalmente indicado en el tratamiento de las parasitosis por tenias solium, saginata o himenolepsis nana.

Se le contraindica o debe ser administrado con mucho cuidado en las personas desnutridas, débiles, con anemia intensa, en los ancianos, alcóholicos crónicos, en las personas con propensión a convulsiones, en los que padecen del aparato cardiovascular. y en los enfermos de úlcera péptica.

Administración y dosis. — En la administración de extracto etéreo de helecho macho se deben seguir las reglas generales que ya hemos expuesto. La dosis media para el adulto es de 4 a 5 gramos dividida en 4 ó 5 cápsulas de un gramo, u 8 a 10 de medio gramo, a ingerir en ayunas, con intervalos de 5 a 10 minutos. La dosis para niños menores de doce años debe ser de 0.30 gr. por año de edad y el total no debe exceder de 3 gramos.

Siempre se debe dar un purgante salino después de 2 a 4 horas de tomar la última cápsula y se debe evitar la ingestión de alcohol, grasa y aceites porque facilitan la absorción del producto.

ATEBRINA, METOQUINA Y ACRANIL

La Atebrina, la Metoquina y el Acranil se comportan como tenífugos y son los más usados, ofreciendo la ventaja de que los parásitos son expulsados coloreados de amarillo, lo que facilita la identificación del escólex. Lamentablemente, las dosis empleadas como antihelmínticas son elevadas, por lo que pueden irritar la mucosa gastrointestinal y dar lugar a náuseas y vómitos que impiden la prosecución del tratamiento. Para evitar o disminuir estas molestias se aconseja la administración de alcalinos y preparados de belladona.

Indicaciones y contraindicaciones. — La Atebrina y la Metoquina son más comúnmente usadas como antimaláricos; sin embargo, debido a su efecto antihelmíntico, al igual que el Acranil se les emplea en los diversos tipos de teniasis. Se les contraindica en los ancianos, debilitados o desnutridos, en pacientes con lesiones hepáticas o renales y en aquéllos que tienen antecedentes psiquiátricos.

Dosis. — La dosis antihelmíntica de estas drogas es de 0.80 gr. a 1 gr.; es decir, de 8 a 10 tabletas de 0.10 gr. a tomar en ayunas, con intervalos de 5 minutos entre una y otra. Otros autores aconsejan tomar al principio la mitad de la dosis total y a las dos horas la otra mitad. Al igual que con los otros antihelmínticos, debe administrarse un purgante salino 4 a 6 horas después de la ingestión de la última tableta.

CLOROQUINA

La cloroquina (Aralén) es una droga sintética del grupo de la 4-amino-quinolinas, más frecuentemente usada como antimalárica. Posee también importante efecto antihelmíntico, aunque inferior a los anteriores, con respecto a las tenias.

Con este último fin, se le administra a la dosis total de 2 gramos, o sea 8 tabletas de 0.25 gr. a tomar con intervalos de 5 minutos. Como en el caso de los otros antihelmínticos, se debe tomar un purgante salino 4 a 6 horas después de la última tableta.

HEXILRESORCINOL

El hexilresorcinol (Cristoids) fue originalmente empleado como antiséptico, pero posteriormente se demostró su actividad antihelmíntica tanto in vitro como en las parasitosis humanas producidas por áscaris y tenias.

OH

OH

$CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$

HEXILRESORCINOL

Se le indica en las teniasis (aunque mejores resultados producen las drogas anteriormente estudiadas), en las infestaciones por áscaris con resultados muy satisfactorios, en las parasitosis por anquilostoma, necátor, oxiuros, tricocéfalos, etc. y muy especialmente en las parasitosis mixtas. Aunque no es el antihelmíntico más poderoso, tiene la ventaja de su amplio espectro antihelmíntico y baja toxicidad, lo que permite su empleo a intervalos relativamente cortos.

Pese a su escasa toxicidad es un tanto irritante de la mucosa gastrointestinal, y cuando se absorbe produce efectos cardiodepresores.

El hexilresorcinol se expende en cápsulas queratinizadas de 0.10 a 0.20 gr. La dosis en el adulto es de un gramo (5 cápsulas de 0.20 gr.) y en los niños hasta los 12 años, 0.10 gr. por año de edad. Puede ser administrada a pacientes ambulatorios, aun en series repetidas, a intervalos de 20 a 30 días.

ACEITE DE QUENOPODIO

Es un aceite volátil, de composición química compleja, que se obtiene del "Quenopodio ambrosioides y antihelmíntico". Su principio activo parece ser el "ascaridol" que se encuentra en la proporción hasta de 60%.

Actúa deprimiendo la musculatura de los vermes y probablemente penetrando a través de su cutícula. Las grasas favorecen su absorción intestinal.

Toxicidad. — Irrita la piel y mucosas, produciendo náuseas, vómitos y ardor epigástrico. Sobre el sistema nervioso central, primero actúa como estimulante y luego como depresor, pudiendo conducir a ataxia y coma. Es tóxico cardiovascular y depresor de los centros vasomotor y respiratorio. Los síntomas más frecuentes de intoxicación están en relación con el oído y van desde los zumbidos hasta la sordera que generalmente desaparece después de algunos días o semanas, aunque puede persistir por años. Se han registrado algunos casos de muerte producidos por esta droga.

Indicaciones. — Está indicado en las parasitosis por áscaris y por tricocéfalo, pero es poco eficaz contra los oxiuros u otros nemátodos. En realidad, este producto ha sido substituído completamente por el tetracloroetileno y el hexilresorcinol.

Administración y dosis. — La preparación más comúnmente usada de aceite de quenopodio, es la solución de ascaridol al 2.5% en aceite de ricino. La dosis es de 1 cc. por año de edad, en los niños menores de 12 años. Entre los 13 y 18 años la dosis es de 1.25 cc. por año de edad, y en los adultos generalmente se dan 25 cc.

DIETILCARBAMAZINA O HETRAZAN

La dietilcarbamazina es un derivado de la piperazina, originalmente usada en lugar de los antimoniales en el tratamiento de la filariasis, y que en años recientes ha demostrado su utilidad en el tratamiento de las parasitosis por áscaris.

CH_3—N(piperazina: H_2C–CH_2 / H_2C–CH_2)N—C(=O)—N(C_2H_5)(C_2H_5)·HCl

HETRAZAN

Es muy poco tóxica, pero cuando la dosis es muy alta produce anorexia, náuseas, somnolencia y cefalea.

Dosis. — La dosis es de 12 mg. por kilo de peso, en las mañanas durante cuatro días, o de 6 a 10 mg. por kilo tres veces al día durante una semana. Tiene la ventaja de que su administración no precisa que el paciente esté en ayunas ni bajo dieta especial; tampoco es necesario el empleo de purgantes, enemas u otras medidas semejantes.

PIPERAZINA

Al conocerse el efecto antihelmíntico del hetrazán se ensayó la piperazina en el tratamiento de la oxiuriasis, comprobándose que es altamente activa. Igualmente se encontró que es muy eficaz en el tratamiento de la ascaridiasis. Se desconoce su mecanismo de acción. Su administración oral está desprovista de efectos indeseables.

Dosis. — La dosis de piperazina en el tratamiento de la oxiuriasis del adulto es de un gramo dos veces al día, en dos períodos de siete días, con una semana de descanso. La dosis es de 250 miligramos al día para los niños que pesan entre 8 y 10 kilos, de 500 miligramos para los que pesan hasta 15 kilos, y de 750 miligramos a 1 gr. para los que pesan hasta 30 kilos. Los niños de mayor peso pueden recibir dosis de adultos. No es preciso el empleo de purgantes.

En las ascaridiasis la dosis es la misma pero basta con mantener el tratamiento durante cinco días.

PAPAINA ACTIVADA (Velardón)

El velardón es un fermento proteolítico derivado de la papaya que ataca la cutícula de los vermes, permitiendo su digestión por los jugos intestinales.

Aunque la droga produce la muerte de estos parásitos no es posible observar su expulsión con las deposiciones, ya que son desintegrados y digeridos.

La papaína está indicada especialmente contra los áscaris, tricocéfalos, oxiuros, anquilostomas, etc. Lamentablemente los resultados que se obtienen no satisfacen las expectativas cifradas.

Administración y dosis. — Para su administración es conveniente proceder en la forma siguiente : a) el día anterior, el paciente debe tomar un purgante de aceite de ricino para mantener desocupado el tracto intestinal; b) durante ese día debe alimentarse a base de jugos de frutas, té, galletas e hidratos de carbono en general, pero no en abundancia; c) al día siguiente, en ayunas, tomará 10 gr. de papaína activada, ya sea en una sola dosis o dividida en dos partes con intervalo de una o dos horas; d) durante todo ese día su alimentación debe ser semejante a la del día anterior.

TETRACLORURO DE CARBONO

Es un líquido volátil, pesado, que ha sido generalmente usado en el tratamiento de las parasitosis por anquilostoma y necátor americano. Como consecuencia de su potente acción narcótica deprime notablemente y aun impide la motilidad de los vermes, lo cual facilita su expulsión después de la administración de un purgante.

Es irritante de la piel y mucosas y, en general, un veneno protroplasmático. Con frecuencia su ingestión produce eructos, ardor epigástrico y a veces náuseas y vómitos. Al ser absorbido (lo que es facilitado por la presencia de alcohol o grasa en el intestino), tiene acción tóxica sobre el corazón e hígado, pudiendo originar degeneración grasa o atrofia amarilla de este último órgano.

Se han registrado muchos casos de muerte por el uso de esta droga no sólo como antihelmíntico sino con fines industriales, ya que siendo volátil es fácilmente inhalada. Además, en cierto grado es absorbida a través de la piel. Debido a su marcada toxicidad su empleo como antihelmíntico ha sido completamente substituído por el de otras drogas.

Administración y dosis. — En el adulto se le ha usado a dosis de 1.5 cc. a 3 cc. que se dan en 3 a 6 cápsulas de gelatina de 0.5 cc. Es indispensable la administración del purgante salino 4 a 6 horas después. Parte de la dosis ingerida es absorbida en el intestino y eliminada por los pulmones.

Contraindicaciones. — El tetracloruro de carbono está formalmente contraindicado en las enfermedades hepáticas, cardíacas y renales; así como en los pacientes alcohólicos o desnutridos. Es conveniente preparar al paciente con una dieta rica en carbohidratos, proteínas y vitaminas, antes del tratamiento.

TETRACLOROETILENO

Esta droga es menos tóxica y casi tan efectiva como el tetracloruro de carbono en el tratamiento de las infestaciones por Anquilostoma duodenale y Necátor americano. Se cree que actúa narcotizando al parásito. Las reacciones tóxicas que produce son principalmente cefalea, náuseas y vértigos.

Al igual que el tetracloruro de carbono debe ser administrado en cápsulas de gelatina de 0.50 gr. de las que se tomarán de 4 a 6, con intervalos de 3 a 5 minutos.

BETANAFTOL

El betanaftol es un germicida y fungicida, irritante local, de acción antihelmíntica.

Actúa principalmente sobre el Necátor americano y Anquilostoma duodenale. Esta droga gozó de gran popularidad pero ha sido completamente reemplazada por otras más activas y menos tóxicas. Está contraindicada particularmente en los enfermos del hígado y riñón.

Es irritante de la mucosa gastroentérica, produciendo náuseas, vómitos y diarrea. Es tóxico cardiovascular, por lo que durante su administración hay que vigilar la presión arterial. Sobre el sistema nervioso, actúa primero como estimulante y luego como depresor ; en algunos casos produce convulsiones. Es tóxico selectivo sobre la retina y puede producir retinitis y opacidad del cristalino. En casos de intoxicación muy grave produce hemólisis y degeneración grasosa del hígado y riñón.

HC, C, C—OH, CH, H

BETANAFTOL

Dosis. — La dosis es de 4 gramos, dividida en dos dosis de 2 gramos cada una, a tomar con intervalos de media hora. Dos horas después debe darse un purgante salino, aunque a veces el mismo betanaftol produce efecto purgativo.

TIMOL

El timol es un parasiticida y antiséptico con propiedades antihelmínticas. Debido a su marcada toxicidad es poco usado en la actualidad, habiendo sido reemplazado por productos más efectivos y que ofrecen mayor seguridad.

Es un producto de origen vegetal ; se le extrae en particular de un pequeño arbusto, el *Thymus vulgaris*.

Como consecuencia de su acción irritante local, produce síntomas gastrointestinales como ardor epigástrico y estímulo del peristaltismo. En un primer momento estimula el sistema nervioso pero luego lo deprime. Es tóxico también sobre el corazón y riñón. Al igual que el fenol, tiene ligero efecto anestésico local. La mayor parte de la dosis administrada es absorbida en el intestino.

CH_3, C, HC, CH, C—OH, CH_3—C—CH_3, H

TIMOL

Indicaciones y dosis. — Se le ha utilizado en el tratamiento de las parasitosis por Anquilostoma y Necátor americano. La dosis diaria no debe exceder de 4 gramos en el hombre y de 3 en la mujer. En los niños varía entre 0.3 y 1.5 gr. según la edad. Cualquiera que sea la dosis a usar, se le debe dividir en dos o tres partes a tomar con intervalos de una hora. Después de la última dosis se debe dar un purgante salino.

VIOLETA DE GENCIANA

El violeta de genciana, metilrosanilina o violeta de metilo como también se le llama, es un colorante de propiedades antihelmínticas. Se le emplea en el tratamiento de las parasitosis por oxiuros y estrongiloides; sin embargo, en los casos de infestación por áscaris y oxiuros es preferible el uso previo de hexilresorcinol.

En algunos pacientes llega a producir mareos, náuseas, diarrea y dolor abdominal, pero por lo general, a dosis terapéuticas es casi atóxico. Cuando se presentan estos síntomas, basta con reducir la dosis o suspender el tratamiento por uno o dos días, para que desaparezcan. El violeta de gencina está contraindicado en los enfermos del corazón, hígado, riñón y aparato digestivo.

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. — El violeta de genciana se expende en comprimidos con cubierta entérica de 0.032 y 0.065 gr. En el tratamiento de la oxiuriasis del adulto se le indica en la forma de dos comprimidos de 0.065 gr. tres veces al día, por períodos de 8 días intercalando iguales lapsos de descanso. Este tratamiento, según muchos autores, debe constar de tres series iguales a la descrita. En los niños, la dosis es de 10 mg. por año de edad, diariamente y por períodos iguales.

LECHE DE HIGUERON

Es el látex de ciertos ficus. Contiene una enzima proteolítica, la ficina, que actúa como antihelmíntico digiriendo los parásitos.

Es menos tóxica que los vermífugos y tenífugos que hemos estudiado, pero tiene el inconveniente de que debe ser utilizada inmediatamente después de extraída.

Se le emplea con buenos resultados en las parasitosis por tricocéfalo. No siempre es posible expulsar los parásitos con la primera dosis. En algunos casos puede producir vómitos, cólicos y otras alteraciones.

Se le administra en ayunas a la dosis de dos onzas, acompañada de solución de bicarbonato de sodio que en parte evita su destrucción por el jugo gástrico. Es innecesario el empleo de purgante porque otros productos del látex cumplen este efecto.

En la montaña del Perú existe el ficus antihelmíntico, cuyo látex se conoce como "leche de ojé".

SANTONINA

La santonina es uno de los más antiguos antihelmínticos. Fue conocido y usado con tal fin por los griegos y romanos. Es el principio activo de la Artemiza marítima.

Se le ha empleado mucho en el tratamiento de las infestaciones por áscaris y oxiuros, pero debido a su toxicidad viene siendo desplazada por otras drogas.

SANTONINA

Si se absorbe puede dar lugar a alteraciones de la visión de los colores, náuseas, vómitos, trastornos nerviosos como afasia e inclusive convulsiones que pueden conducir a la muerte del paciente.

En los casos en que ocasionalmente se emplea la santonina se le recomienda a razón de 0.06 a 0.20 gr. diarios en los adultos, y 0.01 gr. por año de edad, en los niños. Esta dosis debe repetirse dos o tres días consecutivos y en cada ocasión debe darse un purgante salino una o dos horas después.

PELETIERINA

La peletierina se extrae de la corteza de la raíz del granado o "Punica granatum". Sus principios son varios alcaloides, siendo el más importante la

peletierina, nombrada así en honor a Pelletier, quien fue el primero en aislarla. Está indicada especialmente en la helmintiasis a Tenia solium.

La peletierina se extrae de la corteza de la raíz del granado o "Punica central. Tiene acción tóxica sobre el nervio óptico, y produce efecto veratrínico sobre el músculo esquelético. Con frecuencia produce sensación de mareo y si el grado de intoxicación es mayor se presentan náuseas, vómito, diarrea, contracciones musculares y calambres.

Por lo general, se le emplea a la dosis única de 0.25 gr. de "tanato de peletierina".

REFERENCIAS

BROWN, H.W. and M.M. STERMAN. Treatment of Ascaris lumbricoides infections with piperazine citrate. Am. Journ. Trop. Med., 3, 750, 1954.

BROWN, H.W., CHAN, K.F. and K.L. HUSSAY. Treatment of enterobiasis and ascariasis with piperazine. J.A.M.A., 161, 515, 1956.

DRILL, V.A. and T.A. LOOMIS. Methionine therapy in experimental liver injury produced by carbon tetrachloride. Journ. Pharm. & Exp. Therap., 90, 138, 1947.

ETTELDORF, J.N. and L.V. GRAWFORD Treatment of escariasis in children. Use of 1-diethylcarbamyl-4-methyl piperazine dihydrogen citrate (hetrazan). J.A.M.A., 143, 965, 1950.

HAWKING, F. and W. LAURIE. Action of hetrazan on filiariasis and onchocerciasis. Lancet, 2, 146, 1949.

KIKUTH, W. and R. GONNERT. Experimental studies on the therapy of schistosomiasis. Ann. Trop. Med., 42, 256, 1948

SISK, W N Effect of phenothiazine on intestinal parasites. J.A.M.A., 122, 357. 1943.

WRIGHT, W.H. and F.J. BRADY. Studies on the oxyuriasis. XXII. The efficacy of gentian violet in the treatment of pinworm infestation. J.A.M.A., 114, 861, 1940.

CAPITULO XX

QUIMIOTERAPIA DE LA AMEBIASIS

La disentería amebiana es producida por un protozoario, la Entamoeba dysenteriae o histolytica. Es muy frecuente en países tropicales y semitropicales, aunque también suele presentarse en países de clima frío. En su difusión tiene influencia el clima, pero el factor principal está en relación con las condiciones sanitarias de las poblaciones.

El ciclo evolutivo de la ameba comprende las siguientes formas: a) el trofozoíto o *forma vegetativa*, que posee movilidad y que es la forma realmente activa; b) cuando las condiciones de vida se hacen inadecuadas los trofozoítos pasan a la *forma prequística;* y por último, c) a la de *quiste*. Esta forma quística es expulsada con las heces y soporta condiciones ambientales adversas. Representa la forma infectante, porque al ser ingerida con el agua o alimento contaminado, no es atacada por el jugo gástrico. En la luz intestinal encuentra condiciones favorables y se divide en 8 nuevos trofozoítos que penetran en la pared del intestino, particularmente del segmento recto-sigmoideo, produciendo ulceraciones, diarrea, tenesmo, dolor y otros síntomas característicos.

Por vía circulatoria puede llegar al hígado, pulmón, riñón, cerebro, etc., produciendo los llamados abscesos amebianos. Existen otras especies de amebas pero se considera que sólo la histolytica es la responsable del síndrome disentérico.

EMETINA

Es un alcaloide de la ipecacuana, planta de la América del Sur, usada desde hace varios siglos por los aborígenes brasileños, en el tratamiento de las diarreas. La emetina fue aislada de esta planta por Pelletier y Magendie en 1817, pero también se le puede obtener sintéticamente.

EMETINA

La ipecacuana, además, contiene otros alcaloides como la emetamina, psicotrina, metil-psicotrina, cefalina, etc. La emetina es la que tiene mayor efecto amebicida. La actividad de la cefalina es muy pobre, y la de los restantes alcaloides prácticamente nula. La emetina tiene acción directa sobre la E. histo-

lytica, pero su actividad sobre los quistes es muy limitada o nula. Es activa sobre las disenterías amebianas pero no sobre las de origen bacilar. Actúa tanto in vivo como in vitro. Concentraciones de 1/5,000,000 rápidamente producen la muerte de las amebas. Es un poderoso veneno protoplasmático. Veinticinco miligramos por kilo de peso es una dosis letal para el hombre.

Acciones

Aparato digestivo. — Intensifica la salivación y, como su nombre lo indica, posee marcado efecto emético. El vómito es de origen periférico, lo que se prueba por el hecho de que a igualdad de dosis los efectos son mayores por vía oral que por vía endovenosa.

Aparato cardiovascular. — Produce hipotensión arterial y bradicardia, acumulándose en la fibra miocárdica.

Aparato Respiratorio. — Actúa como expectorante y fluidificante de las secreciones bronquiales. En el capítulo de opiáceos la señalamos como integrante de los polvos de Dover.

Absorción y eliminación

La emetina es absorbida por vía oral y parenteral, pero de preferencia se le administra por vía intramuscular. En parte es eliminada a través de la pared intestinal y así actúa sobre las amebas; pero la vía principal de su eliminación es la urinaria. Su eliminación total se hace inclusive después de varios días de terminado el tratamiento.

Toxicidad

Debilita la energía contráctil del corazón y produce hipotensión arterial. En el curso de serias intoxicaciones da lugar a arritmias, edema agudo del pulmón, e incluso focos de necrosis en el miocardio. Tiene acción tóxica sobre el hígado, así como sobre la musculatura esquelética, produciendo dolores de las extremidades, adinamia, astenia, etc. Al principio se creyó que esta sintomatología se debía a neuritis al actuar la droga directamente sobre los nervios periféricos, pero en realidad la acción es sobre la fibra muscular estriada. Además, ocurren disturbios gastrointestinales como diarrea, náusea y vómito, que muchas veces van acompañados de dolores abdominales a manera de retortijones.

Aplicaciones terapéuticas

La emetina es empleada como emético, sudorífico, expectorante, pero principalmente como antidisentérico. Actúa sobre las formas vegetativas de la Entamoeba histolytica. Se le aplica de preferencia en la fase aguda de la enfermedad. El dolor, tenesmo, diarrea, etc. desaparecen con suma facilidad. Carece de actividad sobre las formas quísticas. Tiene gran importancia en el tratamiento de abscesos amebianos y hepatitis amebiana.

Dosis

La dosis en el adulto varía entre 0.04 a 0.06 gr. por períodos no mayores de ocho a diez días. No es conveniente administrar más de un miligramo por kilo de peso al día. Casi a las 24 ó 48 horas se observa mejoría y el paciente puede considerarse curado y abandonar el tratamiento. Por lo general, entre el cuarto y quinto día desaparecen los síntomas, pero esto no significa

que el paciente esté curado, porque sigue siendo portador de quistes, por lo que es conveniente, a partir de ese día, continuar el tratamiento con antibióticos, carbarsona o una oxiquinolina. Un nuevo período de tratamiento con emetina no debe emprenderse sinó después de cuatro a seis semanas de la última aplicación de esta droga.

ARSENICALES

1. CARBARSONA

Es un arsenical orgánico pentavalente, preparado por Ehrlich e introducido a la Terapéutica en 1930 por Leake y colaboradores. Se le utiliza en el tratamiento de la disentería amebiana, tanto aguda como crónica; es decir que no sólo actúa sobre la forma vegetativa sino que también tiene cierto efecto sobre los quistes.

Actuaría combinándose con el grupo SH de los sistemas enzimáticos de la ameba. No irrita la mucosa gástrica ni produce diarreas. Sólo actúa sobre las formas intestinales, siendo ineficaz en las extraintestinales. En el curso de su administración prolongada pueden presentarse fenómenos tóxicos, principalmente hepatitis, dermatitis, eritemas y vómitos, aunque a dosis terapéuticas estos fenómenos no son muy frecuentes.

Se absorbe fácilmente por vía digestiva y es excretada lentamente por la orina. Se le administra a la dosis de 0.25 gr. tres veces al día, por espacio de 8 a 10 días. Se puede emprender una nueva serie de tratamiento con esta droga, pero a condición de que pasen por lo menos diez días desde el término de la serie anterior.

2. ACETARSONA

La Acetarsona conocida como Estovarsol, es otro arsenical pentavalente. Además de ser utilizada como antidisentérico, se le ha empleado en el tratamiento del pian, sífilis, paludismo, etc., pero estos usos han sido abandonados por disponerse en la actualidad de drogas mejores. Su empleo ha quedado limitado a la amebiasis.

Sus acciones y toxicidad son parecidas a las del producto anterior. También se le administra a la dosis de 0.25 gr., tres veces al día durante 8 a 10 días.

3. TIOCARBARSONA

La Tiocarbarsona es un compuesto de este tipo pero en el que el oxígeno (O_2) es reemplazado por SH y el arsénico es trivalente. Ambos son menos tóxicos que la carbarsona y actúan sobre las formas vegetativas y quísticas de la ameba histolítica. Su actividad supera a la de la carbarsona.

Sus dosis son inferiores a las de la carbarsona y oscilan entre 50 a 100 mg., tres veces al día durante 10 días.

GLICOLAMINO ARSONATO DE BISMUTO

En este producto, conocido comercialmente como Wintodon, Milibis, Glycobiarsol, etc., el arsénico está asociado al bismuto en la proporción de 15% de arsénico pentavalente y 42% de bismuto. Su absorción es lenta, lo cual permite conseguir grandes concentraciones de droga en la luz intestinal, alejando de este modo el peligro de intoxicación. Sólo el 2% es eliminado por la orina.

Actúa sobre las formas vegetativas y quísticas y, en consecuencia, se le puede emplear tanto en la fase aguda como en la crónica de la enfermedad. No es activa sobre las localizaciones extraintestinales de ameba.

Se le administra a la dosis de 0.50 gr., tres veces al día por espacio de una semana.

OXIQUINOLINAS HALOGENADAS

1. YATREN 105 O CHINIOFON

Es un producto yodado. Actúa sobre la fase aguda y un tanto sobre la crónica de la disentería amebiana. Su acción se limita a los parásitos presentes en el contenido intestinal o en su superficie mucosa. No son afectadas las amebas anidadas en los tejidos. Dosis terapéuticas casi carecen de toxicidad. Los síntomas de yodismo son raros. Sin embargo, tiene acción laxativa y aumenta la diarrea del estado agudo de la enfermedad, por lo que se aconseja administrarlo asociado al opio, que es constipante. Grandes dosis pueden resultar hepatotóxicas.

Se le administra por vía oral a la dosis de 0.25 a 1 gr. tres veces al día durante 8 a 10 días, o por vía rectal mediante enemas de 5 gr. de droga disueltos en 200 cc. de agua tibia.

2. YODOCLORHIDROXIQUINA O VIOFORMO

Es un compuesto yodado de acciones parecidas al anterior, aunque ligeramente más tóxico y algo más activo. Se le emplea además en el tratamiento de la trichomoniasis. La dosis es de 0.25 gr. 3 a 4 veces al día, por vía oral, durante 10 días.

3. DIYODOHIDROXIQUINOLINA O DIYODOQUIN

Tiene cierta similitud con los yodados antes descritos y difiere del vioformo en que contiene otro átomo de yodo en vez del Cl de su molécula. Su toxicidad es inferior a la del yatrén y vioformo. Tiene efecto sobre las formas vegetativas y quísticas, pero al igual que los yodados anteriores, sólo en la luz intestinal. Su mayor ventaja radica en que casi no produce síntomas de yodismo. Es de utilidad en el tratamiento de la disentería amebiana de los niños, porque es administrable en forma de tabletas que no tienen sabor desagradable ni producen efecto irritativo. También se le considera de importancia en la giardiasis resistente a la terapia con quinacrina, en la disentería balantidiana, trichomoniasis vaginales, etc. En el adulto se administra a la dosis de 0.60 gr. tres veces al día, por 8 a 10 días.

OTROS ANTIDISENTERICOS

CLOROQUINA

La cloroquina posee una actividad amebicida in vitro superior a la de los productos que acabamos de estudiar con excepción de la emetina. Lamentablemente la droga es relativamente inactiva en la amebiasis intestinal, por lo que debe asociársele a otros amebicidas. Sin embargo, al alcanzar en el hígado concentraciones varios cientos de veces mayores que en el plasma, actúa muy bien en la amebiasis hepática. En este caso se le emplea a razón de un gramo diario durante dos días, seguida de medio gramo diario por dos o tres semanas.

ANTIBIOTICOS

En el tratamiento de la disentería amebiana también han sido ensayadas la *aureomicina* y la *terramicina*, en dosis de 2 gr. diarios durante 10 días. Sin embargo, estas drogas no dejan de tener inconvenientes porque, aparte de su costo elevado, exacerban la flora intestinal saprofita, en especial la Candida albicans. La *bacitracina* tiene acciones semejantes. Por último, es de gran importancia la *fumagilina* que será estudiada en el capítulo de antibióticos. En general, estas drogas parecen no actuar sobre las formas extraintestinales de amebiasis.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISENTERIA AMEBIANA

1. Siempre que se administre un antidisentérico, deben intercalarse períodos de descanso para evitar los efectos tóxicos resultantes de su eliminación retardada.

2. Un alivio inmediato, por marcado que sea, no es razón suficiente para abandonar el tratamiento. Las curas deben prolongarse porque al pasar el parásito de la forma vegetativa a la quística, las drogas pierden o reducen su actividad.

3. Durante el tratamiento deben practicarse con frecuencia exámenes de heces, en busca de formas vegetativas o de quistes de ameba.

REFERENCIAS

ANDERSON, H.H., HANSEN, E.L., SAH, P.P.T. and J.R. CAFISO. Amebacidal and pharmacologic activities of carbarsone oxide (p-carbamidophenylarsenous oxide) and its dithiocarboxymethyl and dithiocarboxyphenyl derivatives. Journ. Pharmacol. and Exp. Therap., 91, 112, 1947.

ANDERSON H.H. and E.L. HANSEN. The chemotherapy of amebiasis. Pharmacol. Rev., 2, 399, 1950.

ANDERSON, H.H., HRENOFF, A.K., ANDERSON J. VAN D., NAKAMURA, M. and A.N. CONTOPOULOS. Fumagillin in amebiasis. Am. Journ. Trop. Med., 1, 552, 1952.

BALAMUTH, W. and A. LASSLO. Comparative amoebacidal activity of some compounds related to emetine. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 80, 705, 1952.

BOYD, L.J. and D. SCHERF. The electrocardiogram in acute emetine intoxication Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 71, 362, 1941.

CONAN, N.J., Jr. Chloroquine in amebiasis. Am Journ. Trop. Med., 28, 107, 1948.

DACK, S. and R.E. MOLOSHOK Cardiac manifestations of toxic action of emetine hidrochloride in amebic dysentery. Arch. Int. Med., 79, 228, 1947.

EAGLE, H. and G.O. DOAK. The biological activity of arsenosobenzenes in relation to their structure. Pharmacol. Rev., 3, 107, 1951.

GIMBLE, A.I., DAVIDSON, C. and P.K. SMITH. Studies on the toxicity, distribution and excretion of emetine. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 94, 431, 1948

HERNANDEZ DE PORTILLA, R., BECERRA, E.J., Y RUILOBA, J. Efecto amibicida de la fumagilina "In vivo." Reimpreso de Revista de Investigación Clínica, 5, 1, 1953.

HRENOFF, A.K. and M. NAKAMURO. In vitro and in vivo studies of a new antibiotic, fumagillin, with ENDAMOEBA HISTOLYTICA. Proc. soc. Exp. Biol. & Med., 77, 162, 1951.

LANE, R. The treatment of hepatic amoebiasis with chloroquine. Journ. Trop. Med., 54, 198, 1951.

Mc. HARDY, G. Fumagillin in intestinal amebiasis. Gastroenterology, 26, 769, 1954.

Mc. HARDY, G. and W.W. FRYE. Antibiotics in management of amebiasis. J.A.M.A.., 154, 646, 1954.

Provocación de drogas antidepresivas

1er Período: administración de antidepresivos cada 6 horas [illegible] [illegible] administración de los [illegible] en [illegible] de 10 días.

2o Período: [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] al [illegible] de [illegible] [illegible]

3er Período: Administración de los ~~[illegible]~~ agentes no antidepresivos [illegible].

CAPITULO XXI

ANTIMALARICOS

Los antimaláricos, como su nombre lo indica, son drogas utilizadas en el tratamiento del paludismo.

Para comprender mejor su acción y condiciones en que se les emplea, es conveniente hacer una breve revisión de la biología de la infección malárica y de los principios en que se basa su tratamiento.

El parásito causante de la malaria fue descubierto por Laverán en el año 1880. En 1897 Ross demostró que el anófeles es el vector. Existen cuatro especies de plasmodium o hematozoario que producen la enfermedad en el hombre: vivax, malarie, falciparum y ovale. Estos son esporozoos que se han adaptado a un ciclo asexual en el tejido retículoendotelial y hematíes circulantes de ciertos vertebrados, y a un ciclo sexual en las hembras de los anófeles.

En el hombre, la *terciana benigna* es producida por el Plasmodium vivax, del que existen varias razas y cuya fase eritrocítica dura 48 horas, por lo que el ataque febril se presenta cada dos días. La *forma maligna*, subterciana, o estivo-otoñal, es producida por el Plasmodium falciparum, cuya fase reproductiva demora entre 36 a 48 horas, presentando paroxismos a intervalos irregulares. La *forma cuartana*, es producida por el Plasmodium malarie, cuyo ciclo dura 72 horas. La forma poco común de malaria producida por el Plasmodium ovale tiene un ciclo reproductivo de 48 horas y se parece a la del Plasmodium vivax en sus manifestaciones clínicas.

Recordaremos brevemente el ciclo vital y reproductivo del Plasmodium : el ciclo asexual empieza cuando los esporozoítos presentes en la saliva del anófeles infectado son inyectados, mediante la picadura, al torrente circulatorio humano. Durante las dos horas siguientes, los esporozoítos son fijados por los macrófagos y otras células retículoendoteliales particularmente del hígado y bazo. Ahí crecen, se segmentan y esporulan; fenómeno que constituye la fase exoeritrocítica de la infección, y durante la cual el paciente no presenta síntomas. Después de varias generaciones exoeritrocíticas, el RES deja en libertad algunas formas de plasmodium capaces de invadir los glóbulos rojos (trofozoítos), con lo que empieza la fase eritrocítica. (En realidad, los últimos estudios indican que la fase exoeritrocítica no se cumple en el RES sino en las células parenquimales hepáticas). Los trofozoítos se multiplican en el glóbulo y al dividir su cromatina nuclear llegan al estado de esquizontes que se multiplican, crecen y rompen el eritrocito, dando salida a un gran número de merozoítos. Este ciclo esquizogónico se repite periódicamente y es el responsable de la crisis de escalofríos. Después de varios ciclos esquizogónicos, algunos merozoítos se apartan de esta forma de reproducción y se diferencian en parásitos hem-

bras y machos llamados gametocitos, que no causan síntomas ni se multiplican mientras están en el organismo humano, permaneciendo libres en la sangre hasta que son succionados por un anófeles hembra, con lo que empieza el ciclo sexual o esporogónico. La fertilización de los gametos se lleva a cabo en el estómago del insecto formando el zigote, cuya multiplicación da lugar a esporozoítos que se localizan en todos los tejidos del anófeles pero particularmente en sus glándulas salivales, de donde mediante picadura pasan al torrente circulatorio humano, empezando nuevamente el ciclo asexual.

FORMAS DE TRATAMIENTO DE LA MALARIA EN RELACIÓN CON LA BIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

Teniendo en consideración el ciclo biológico del plasmodium, se pueden instituir los siguientes tipos de tratamiento :

1º. — *Profiláctico*, que comprende : a) la *destrucción de los esporozoítos*, para lo que sería preciso la presencia en la sangre, en forma permanente, de una droga que los mate tan luego son inoculados por los anófeles. Lamentablemente no existe aún droga que posea tal acción, y b) *destrucción del ciclo exoeritrocítico*, para lo cual se precisa de drogas que ataquen la fase tisular del plasmodium. La pentaquina y la paludrina cumplen esta función aunque con limitaciones. Así, en presencia de paludrina, el Plasmodium falciparum no puede desarrollar su ciclo exoeritrocítico. Lamentablemente esta droga no afecta el ciclo exoeritrocítico del vivax.

2º. — *Tratamiento supresivo*, que comprende : a) el tratamiento del ataque clínico, o sea la *inhibición del ciclo eritrocítico* mediante la destrucción de los trofozoítos y permitiendo que el organismo adquiera inmunidad suficiente que contrarreste la invasión de los hematíes por los merozoítos. Esto se consigue con el empleo de la quinina y mejor aún con la cloroquina, quinacrina, camoquín y paludrina, y b) *supresión de las recidivas*, que consiste en impedir el ciclo eritrocítico cuando los merozoítos han ingresado a los hematíes, inhibiendo de tal modo el desarrollo del acceso clínico. Este objetivo se consigue también con la cloroquina, quinacrina, camoquín y paludrina.

3º. — *Tratamiento gametocida*. — La pamaquina, primaquina y pentaquina destruyen los gametocitos de todas las especies de plasmodium; sin embargo, la posibilidad de destruir los gametos del torrente sanguíneo con el propósito de cortar el ciclo biológico del hematozoario no es un fenómeno práctico, porque los gametos aparecen en forma muy irregular y su definitiva erradicación de un área o región de un país demanda que la población entera se someta a la acción de la droga.

4º. *Tratamiento curativo*. — Esta forma de tratamiento también es difícil de conseguir. No obstante, la asociación de pentaquina y quinina destruye la fase exoeritrocítica del vivax, suprimiendo de tal modo la fuente de merozoítos que originan las recaídas. Lamentablemente no es posible el empleo rutinario de estas drogas, debido a su toxicidad. Sin embargo, el tratamiento puede realizarse en ciertos casos bajo estrecha vigilancia médica.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIMALÁRICOS. — El mecanismo de acción de los antimaláricos sigue siendo desconocido. Se cree que actúan interfiriendo procesos enzimáticos del parásito, hecho que no puede afirmarse definitivamente porque tales enzimas no han sido aisladas. Parece que algunos antimaláricos actúan sólo después que han sufrido un proceso de degradación en el organismo. En realidad, el problema es complejo porque hay que tener en cuenta la sensibilidad del parásito a la droga, que es muy variable de una especie a otra, la virulencia de la raza, el estadio en que se encuentre el parásito dentro

de su ciclo vital en el hombre o en el anófeles, la duración e intensidad de la infección, el grado de inmunidad del huésped, la resistencia a la droga, etc.

QUININA

La quinina es uno de los alcaloides de la corteza de quina. Es muy probable que su acción antimalárica haya sido conocida por los habitantes del Perú desde época remota. Se tiene datos concretos a partir de 1638, cuando un oficial de Loja, López de Canizares, que sufría de paludismo, fue curado con este medicamento por un indio de Molacotas. Este descubrimiento fue luego revelado al médico Juan de Vega, quien lo aplicó con éxito a la esposa del Virrey del Perú, Condesa Ana de Chinchón, lo que dió lugar a la rápida difusión de la droga por Europa y más tarde por el mundo entero. En realidad, hasta la tercera década del presente siglo, los alcaloides de la quina han sido los únicos agentes quimioterápicos en el tratamiento específico de la malaria.

QUININA

Lamentablemente, la quinina no es el antimalárico ideal. Es incapaz de prevenir en el humano la malaria producida por esporozoítos de vivax o falciparum. Es una droga esquizonticida que carece de acción letal sobre los esporozoítos y formas tisulares preeritrocíticas. Es gametocida para las formas vivax y malarie pero no para el falciparum.

La quinina se encuentra principalmente en la corteza del tronco y de las ramas, y en las raíces de la "Chinchona officinalis". La corteza contiene entre el 6 y el 13% de alcaloides, de lo que más o menos el 70% corresponde a la quinina. El resto (más de 20 alcaloides) está formado por la quinidina, cinconina, cinconidina y cupreína, que en cierto grado tienen también acción anmalárica. La mezcla de los alcaloides de la chinchona es llamada totaquina y se la emplea también como antimalárico. Antes de la segunda guerra mundial, la producción de quinina en el mundo llegaba a 600 toneladas anuales, cantidad que estaba muy por debajo de la necesaria para el tratamiento de todos los enfermos de malaria. Esta es la razón principal para que se hayan intensificado las investigaciones de nuevos compuestos antimaláricos.

Recién en 1944, los químicos Woodward y Doering lograron la síntesis de la quinina, mediante un procedimiento complicado y costoso como para que sirva de fuente de abastecimiento del producto, por lo que aún se le sigue obteniendo de su fuente natural.

Acciones de la quinina

La quinina es caústica y ligeramente antiséptica; a gran concentración irrita la mucosa gastrointestinal. Inyectada endovenosamente provoca irritación y esclerosis vascular, procedimiento que ha sido empleado en el tratamiento de las várices. Posee efecto anestésico local, pero actúa en forma diferente a la cocaína y sucedáneos, pues mientras que el mecanismo de acción de estas drogas al parecer es de carácter químico, el de la quinina es irritativo, lesionando las terminaciones nerviosas; por esta razón se le emplea en el tratamiento de pruritos rebeldes, particularmente en forma de clorhidrato de quinina-úrea, preparación

que produce prolongado efecto anestésico local. Tiene acción antifermentativa, lo que se ha demostrado con la levadura de cerveza, y la actividad de la renina y la lipasa, así como la de algunos fermentos del plasma sanguíneo. La quinina es un veneno protoplasmático : paraliza los movimientos leucocitarios, la fagocitosis, los movimientos ciliares e inhibe el crecimiento de los fibroblastos y cultivos de tejidos, etc.

La quinina tiene también efecto analgésico y antitérmico, pero al igual que las drogas de este tipo, que ya hemos estudiado, actúa sobre la fiebre y dolor, pero no así sobre la temperatura y sensibilidad normales.

Además, la quinina tiene acción depresora sobre las células nerviosas relacionadas con la audición y visión. Muchas personas durante el tratamiento con quinina disminuyen su agudeza auditiva, fenómeno que en algunos casos persiste por algún tiempo; igualmente, pueden presentar acortamiento del campo visual y alteraciones de la percepción de los colores.

A dosis terapéuticas, casi no afecta la presión arterial, pero a dosis altas produce vasodilatación, efecto que es aún más marcado en la cara y extremidades. Inyectada endovenosamente produce hipotensión arterial que puede llegar hasta el colapso, particularmente si la inyección se practica rápidamente. Actúa depresivamente sobre el corazón, disminuyendo el tono, número de latidos, fuerza de contracción, excitabilidad, etc.

La mayoría de los alcaloides de la quina deprimen el músculo esquelético. Dosis terapéuticas de quinina impiden la tetanización del músculo y aumentan el período refractario. Es por este motivo que se le emplea con resultados favorables en el tratamiento de la miotonía congénita o "Enfermedad de Thompsen" y en el diagnóstico de la miastenia gravis, cuyos síntomas agrava. La acción antimiotónica de la quinina se debe a un bloqueo parcial del impulso nervioso con aumento de la cronaxia del músculo estriado.

Dosis terapéuticas de quinina casi no tienen acción sobre el músculo liso; pero pese a que casi no ejerce acción sobre el útero no grávido, dosis pequeñas estimulan la motilidad del útero gestante. Desde hace mucho tiempo se le ha utilizado para favorecer el trabajo del parto y, criminalmente, como abortivo.

Absorción y excreción. — La quinina es rápidamente absorbida a través del tracto intestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan entre la primera y tercera hora de su administración oral. Por la orina sólo llega a eliminarse el 10% de la dosis ingerida; el 90% es destruído más o menos rápidamente por el hígado, riñones y músculos, lo que impone su administración cada cuatro a seis horas si se quiere mantener concentraciones plasmáticas convenientes.

Toxicidad. — La quinina es un veneno protoplasmático. La dosis de 10 gramos puede ser letal en el hombre, pero hay personas que toleran cantidades mayores. Cuando la dosis es excesiva o la medicación es prolongada se presenta el síndrome llamado cinconismo, síndrome que no sólo puede ser causado por los alcaloides de la chinchona, sino también por los salicilatos y el cincofeno. Se caracteriza por compromiso del sistema nervioso central, aparato digestivo, cardiovascular y piel. Los síntomas de carácter nervioso son : cefalea, zumbido de oídos, vértigo y disminución de la agudeza auditiva y visual. En casos más severos se presenta fiebre, excitación, delirio y síncope. Los síntomas cardíacos son : retardo del ritmo y discreto debilitamiento del corazón; y los gastrointestinales: náuseas, y a veces vómitos, dolor abdominal y diarrea. En algu-

nos casos aparecen síntomas de fragilidad vascular como petequias, epistaxis, hemoglobinuria, etc. Si la intoxicación es muy intensa se deprime el sistema nervioso y en particular el centro respiratorio y se presenta bradicardia, marcada hipotensión arterial que llega al colapso, metahemoglobinemia, etc. La quinina puede producir también hipoprotrombinemia.

Hay personas idiosincrásicas en quienes la quinina produce exantemas de tipo escarlatiniforme o morbiliforme, urticaria, vesículas y otras dermatitis. También se puede presentar edema local, enantemas, hemoglobinuria, o inversión de sus efectos; es decir, cefalea, fiebre, etc.

Administración y dosis. — La quinina es administrada casi siempre por vía oral y, en forma excepcional, por la vía endovenosa. La vía intramuscular está proscrita porque la quinina precipita en forma básica en el sitio de la inyección, debido a la alcalinidad de los tejidos, y al permanecer inabsorbida durante tiempo prolongado, puede dar lugar a la formación de abscesos. La vía endovenosa debe evitarse tanto como sea posible teniendo en cuenta la acción cardiotóxica de la droga. Cuando la inyección endovenosa resulta inevitable, se debe usar la dosis de 0.60 gr. disueltos en 300 a 400 cc de solución fisiológica a inyectar gota a gota, controlando el pulso y la presión arterial.

La dosis oral, en el tratamiento del ataque clínico es de 0.50 gr. tres a cuatro veces al día, durante una semana; pero la quinina, droga clásica en el tratamiento del paludismo ha sido reemplazada con ventajas por otros fármacos modernos, excepto en casos poco comunes de infecciones a falciparum.

Aplicaciones terapéuticas. — Como hemos dicho, la quinina es empleada principalmente en el tratamiento del paludismo. Ejerce su efecto más marcado durante e inmediatamente después de los paroxismos de malaria, lo cual se explica porque en tales condiciones el parásito atraviesa por su forma menos resistente. Como veremos, la quinina cumple un papel importante en la cura radical de la malaria a vivax cuando se le asocia a una de las 8-aminoquinolinas. Se le ha empleado mucho y aun se le sigue empleando un tanto como febrífugo y como antálgico. También puede ser empleada en las arritmias cardíacas aunque en este caso es preferible usar la quinidina. Por su acción depresora sobre el músculo esquelético se le usa en el tratamiento de la miotonía congénita y en los calambres nocturnos. Ejerce acción destructora sobre las terminaciones nerviosas, por lo que en combinación con la úrea se le emplea como anestésico local en ciertos tipos de prurito.

QUINACRINA

La quinacrina, atebrina o mepacrina fue introducida como substituto de la quinina en el tratamiento de la malaria en el año 1932. Se le usa en la forma de clorhidrato de quinacrina. Es un polvo cristalino, amarillo brillante, de sabor amargo, que generalmente se administra por vía oral en tabletas de 50 y de 100 miligramos. También se le ha usado por vía rectal, intramuscular y endovenosa en los casos en que no es posible la administración oral.

La quinacrina es rápida y totalmente absorbida en el tracto gastrointestinal. Se almacena en el hígado, bazo, pulmones y otros órganos del sistema retículoendotelial. Atraviesa la placenta y penetra al feto. Las concentraciones sanguíneas máximas sólo se alcanzan después que los tejidos se han saturado. Mejores efectos se obtienen cuando de inicio se administra dosis altas, con lo

nos casos aparecen síntomas de fragilidad vascular como petequias, epistaxis, hemoglobinuria, etc. Si la intoxicación es muy intensa se deprime el sistema nervioso y en particular el centro respiratorio y se presenta bradicardia, marcada hipotensión arterial que llega al colapso, metahemoglobinemia, etc. La quinina puede producir también hipoprotrombinemia.

Hay personas idiosincrásicas en quienes la quinina produce exantemas de tipo escarlatiniforme o morbiliforme, urticaria, vesículas y otras dermatitis. También se puede presentar edema local, enantemas, hemoglobinuria, o inversión de sus efectos; es decir, cefalea, fiebre, etc.

Administración y dosis. — La quinina es administrada casi siempre por vía oral y, en forma excepcional, por la vía endovenosa. La vía intramuscular está proscrita porque la quinina precipita en forma básica en el sitio de la inyección, debido a la alcalinidad de los tejidos, y al permanecer inabsorbida durante tiempo prolongado, puede dar lugar a la formación de abscesos. La vía endovenosa debe evitarse tanto como sea posible teniendo en cuenta la acción cardiotóxica de la droga. Cuando la inyección endovenosa resulta inevitable, se debe usar la dosis de 0.60 gr. disueltos en 300 a 400 cc de solución fisiológica a inyectar gota a gota, controlando el pulso y la presión arterial.

La dosis oral, en el tratamiento del ataque clínico es de 0.50 gr. tres a cuatro veces al día, durante una semana; pero la quinina, droga clásica en el tratamiento del paludismo ha sido reemplazada con ventajas por otros fármacos modernos, excepto en casos poco comunes de infecciones a falciparum.

Aplicaciones terapéuticas. — Como hemos dicho, la quinina es empleada principalmente en el tratamiento del paludismo. Ejerce su efecto más marcado durante e inmediatamente después de los paroxismos de malaria, lo cual se explica porque en tales condiciones el parásito atraviesa por su forma menos resistente. Como veremos, la quinina cumple un papel importante en la cura radical de la malaria a vivax cuando se le asocia a una de las 8-aminoquinolinas. Se le ha empleado mucho y aun se le sigue empleando un tanto como febrífugo y como antálgico. También puede ser empleada en las arritmias cardíacas aunque en este caso es preferible usar la quinidina. Por su acción depresora sobre el músculo esquelético se le usa en el tratamiento de la miotonía congénita y en los calambres nocturnos. Ejerce acción destructora sobre las terminaciones nerviosas, por lo que en combinación con la úrea se le emplea como anestésico local en ciertos tipos de prurito.

QUINACRINA

La quinacrina, atebrina o mepacrina fue introducida como substituto de la quinina en el tratamiento de la malaria en el año 1932. Se le usa en la forma de clorhidrato de quinacrina. Es un polvo cristalino, amarillo brillante, de sabor amargo, que generalmente se administra por vía oral en tabletas de 50 y de 100 miligramos. También se le ha usado por vía rectal, intramuscular y endovenosa en los casos en que no es posible la administración oral.

La quinacrina es rápida y totalmente absorbida en el tracto gastrointestinal. Se almacena en el hígado, bazo, pulmones y otros órganos del sistema reticuloendotelial. Atraviesa la placenta y penetra al feto. Las concentraciones sanguíneas máximas sólo se alcanzan después que los tejidos se han saturado. Mejores efectos se obtienen cuando de inicio se administra dosis altas, con lo

QUINACRINA

que rápidamente se saturan los tejidos y se obtienen concentraciones plasmáticas útiles. La excreción se hace lentamente por la orina y en muy pequeña proporción por las heces. La eliminación completa se realiza a la quinta o séptica semana de suspendida la medicación.

INDICACIONES Y DOSIS. — La quinacrina o atebrina es usada en el tratamiento del ataque clínico de malaria, así como para evitar las recidivas de paludismo a vivax. En el último caso se emplean dosis diarias de 100 mg.

En el tratamiento del ataque clínico, cuando se usa la vía oral, se emplean cinco dosis de 250 mg. con intervalos de 6 horas, y a continuación 100 mg. tres veces al día durante una semana. Es recomendable retardar la eliminación urinaria de la droga mediante la ingestión de un gramo de bicarbonato de sodio disuelto en 300 cc. de agua, después de cada dosis de quinacrina.

En los casos en que no es posible el empleo de la vía oral (vómito, coma, etc.), se puede inyectar intramuscularmente 200 mg. disueltos en 5 cc. de agua destilada; dosis que se repetirá en caso necesario cada 6 u 8 horas hasta que el estado del paciente permita la administración oral.

La quinacrina es muy efectiva en el tratamiento supresivo de la malaria; no es un agente ciento por ciento eficaz ni como profiláctico ni en el tratamiento curativo radical, porque aunque puede actuar como curativo en la malaria a falciparum no previene las recidivas de la malaria a vivax, en lo que se parece a la cloroquina y a la quinina.

La atebrina, además, es empleada como tenífugo y en el tratamiento de la giardiasis intestinal.

TOXICIDAD. — La droga es irritante del tracto gastrointestinal, pudiendo ocasionar cefalea, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. En algunos casos produce síntomas depresivos que persisten varios días después de suspender el tratamiento; también, una pequeña proporción de pacientes presenta dermatitis que incluso puede reaparecer tardíamente, siendo la más común la llamada "dermatitis simétrica". Más raramente se presentan síntomas psicóticos, y, casi excepcionalmente, anemia aplástica. En un elevado porcentaje de pacientes la piel toma un color amarillo que generalmente desaparece pocas semanas después de terminado el tratamiento, pero que puede persistir por meses. Se le puede confundir con la ictericia, pero se diferencia en la falta de hiperbilirrubinemia y en su localización preferente en las partes dorsales de los miembros y en torno de la boca. Sin embargo, la quinacrina es tóxica para la célula hepática, habiéndose descrito varios casos de hepatitis con ictericia. En general, esta droga es más efectiva y menos tóxica que la quinina, pero menos efectiva y más tóxica que la cloroquina.

CLOROQUINA

La cloroquina o aralén es usada en la forma de fosfato de cloroquina, polvo blanco y cristalino de sabor amargo; corresponde al numeroso grupo de an-

timaláricos sintéticos conocidos como 4-aminoquinolinas. Como antimalárico, es superior a la quinina y quinacrina en varios aspectos. Es activa en concentraciones inferiores y su toxicidad es relativamente menor. Es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal y fijada en los tejidos, principalmente en el hígado, bazo, riñones y pulmones, pero sin colorear la piel. La excreción es acelerada por acidificación de la orina y retardada por alcalinización. A las 24 horas de iniciado el tratamiento desaparece la fiebre así como el hematozoario de la sangre circulante y a los 3 ó 4 días el enfermo está clínicamente curado.

Cl (7) (8) N (1) (4)

CH_3

$NH—CH—CH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$

CLORAQUINA

INDICACIONES. — La cloroquina no es muy activa contra la fase exoeritrocítica o tisular del plasmodium; sin embargo, es altamente efectiva contra la fase eritrocítica y generalmente cura por completo la malaria a falciparum. Aunque no previene las recidivas a vivax, prolonga los intervalos entre los ataques. Carece igualmente de efecto profiláctico, pero tiene sobre la quinina y quinacrina la ventaja de su mayor potencia y menor toxicidad; además, no colorea la piel y basta con que se le administre una vez a la semana para que actúe como supresivo de las recidivas. También es de utilidad en el tratamiento de los abscesos hepáticos amebianos, como tenífugo, y en el tratamiento de la giardiasis. Por último, se le está usando para prolongar las remisiones de la artritis reumatoidea y del lupus discoide crónico.

TOXICIDAD. — La toxicidad del aralén a dosis terapéuticas es muy escasa; pero cuando se le administra con el estómago vacío puede provocar náuseas. En algunos pacientes puede producir mareos, cefalea y disturbios visuales.

DOSIS. — En el tratamiento del ataque agudo a vivax o falciparum se administra de inicio una dosis oral de un gramo, seguida de medio gramo después de 6 a 8 horas, y una sola dosis de medio gramo cada uno de los tres días siguientes, lo que da un total de tres gramos en los cuatro días de tratamiento. Lamentablemente, aunque el aralén elimina la infección a falciparum, no cura definitivamente la malaria a vivax, pudiendo ocurrir recidivas una vez suspendido el tratamiento. Para evitar este último inconveniente se recomienda la administración de 0.50 gr. de la droga el mismo día de cada semana. También existen preparados inyectables de aralén, pero su uso es menos difundido.

AMODIAQUIN O CAMOQUIN

El amodiaquín o camoquín está químicamente relacionado con el aralén y pertenece al grupo de las 4-aminoquinolinas. Es efectivo en el tratamiento de la fase eritrocítica de la malaria, aunque pueden ocurrir recaídas al suprimir el tratamiento.

Se le administra en una sola dosis de 0.60 gr. a 1.2 gr., lo que es una gran ventaja sobre todo en áreas rurales donde no es posible controlar al enfermo durante varios días. Parece que los gametocitos del vivax, pero no los del falciparum, son destruídos por la droga. Para suprimir las recidivas a vivax se usa el camoquín con resultados satisfactorios a la dosis de 0.50 gr. una vez a la semana. Su toxicidad es muy baja; pacientes con afecciones cardíacas, hepáti-

cas o renales han tolerado bien la droga. También parece ser de utilidad en el tratamiento de la amebiasis hepática.

CLOROGUANIDA O PALUDRINA

La cloroguanida o paludrina fue sintetizada en Inglaterra por Curd y asociados (1945). Generalmente es usada en forma de clorhidrato. Se deposita en los tejidos en proporción menor que la atebrina o que la cloroquina. Se ha sugerido que algún producto de su degradación es el responsable de la acción antimalárica.

Desde el punto de vista práctico, la paludrina no tiene ninguna ventaja sobre el aralén. Es efectiva en el tratamiento del ataque clínico de malaria a vivax y a falciparum, habiéndose comprobado que puede producir resistencia adquirida en algunas especies de falciparum.

Una de las escasas ventajas de la paludrina es carecer de toxicidad; aunque en forma ocasional puede producir náuseas y algunas veces hematuria y cilindruria. Cuando su administración se prolonga puede causar anorexia, malestar, pérdida de peso, etc.

Se le administra por vía oral. En el tratamiento del ataque clínico se indican 100 miligramos tres veces diarias durante 10 días. Es recomendable reforzar este esquema con tres dosis de 300 mg. de atebrina, el primer día de tratamiento. Para suprimir las recidivas a vivax se indican 300 mg. de paludrina el mismo día de cada semana ó 100 miligramos diarios por tiempo prolongado.

PIREMETAMINA (DARAPRIN)

La piremetamina está químicamente relacionada con la cloroguanida. A igualdad de dosis es varias veces más potente que esta droga y que la cloroquina. Es de gran utilidad en el tratamiento del acceso clínico y para evitar las recidivas de la malaria a vivax y a falciparum. Igualmente, parece tener acción gametocida contra ambos tipos de plasmodium.

Administración y dosis. — La vía de administración preferente es la oral. Ocasionalmente se emplea la intramuscular. En el tratamiento del acceso clínico a vivax o falciparum se administra 50 miligramos el primer día y 25 miligramos diarios los dos días siguientes. Con este tratamiento los síntomas clínicos desaparecen en 72 horas. Para evitar las recidivas de la malaria a vivax se administran 25 mg. cada semana.

Toxicidad. — Dosis terapéuticas de esta droga casi están desprovistas de toxicidad, pero dosis elevadas pueden producir anemia megaloblástica y otras manifestaciones de carencia de ácido fólico.

PAMAQUINA O PLASMOQUINA

La pamaquina o plasmoquina fue introducida en Medicina como substituto de la quinina en el año 1926. Su utilidad terapéutica es escasa, pero tiene el interés de haber sido el primer compuesto sintético que conteniendo el grupo quinolina de la quinina, es capaz de ejercer efecto curativo de la malaria.

Su acción sobre las formas asexuada del plasmodium es inferior a la de los otros antimaláricos. En cambio, es un gametocida altamente efectivo.

Toxicidad. — Durante el tratamiento con plasmoquina es frecuente que se presente dolor epigástrico, náuseas, vómitos, cefalea, mareos, somnolencia, de-

presión mental y metahemoglobinemia. También puede producir anemia hemolítica, leucopenia, colapso circulatorio y lesiones hepáticas. Es absorbida fácilmente a través del tracto gastrointestinal y se elimina lentamente por el riñón. En parte es destruída por el organismo.

Antiguamente se le utilizaba en el tratamiento del ataque clínico de malaria a la dosis de 60 a 90 miligramos al día, durante dos semanas, pero muchos pacientes no llegaban a terminar la medicación sin presentar síntomas desagradables.

En el tratamiento curativo de la infección a vivax se le asociaba a la quinina (30 a 50 miligramos de plasmoquina y 1.50 gr. de quinina al día), combinación que incrementa su toxicidad. También se asociaba la misma dosis de plasmoquina a 1.5 gr. de cloroquina. Para obtener efecto gametocida bastan 10 a 20 miligramos diarios durante tres días.

PAMAQUINA

PENTAQUINA

La pentaquina corresponde al grupo de las 8-aminoquinolinas y es menos tóxica y más activa que la pamaquina. Es fácilmente absorbida en el intestino; no se acumula en los tejidos, y en parte es excretada por la orina. Produce síntomas tóxicos semejantes a los de la pamaquina, aunque menos intensos. Dosis elevadas producen marcada hipotensión postural. De todos modos, durante el tratamiento es recomendable mantener al paciente bajo estrecha vigilancia médica, sobre todo cuando se usan altas dosis.

Se le emplea como gametocida a la dosis de 30 mg. diarios durante una semana. La pentaquina es recomendable en el paludismo a vivax cuando se desea una cura radical. La quinina potencia la acción antimalárica de la pentaquina.

PRIMAQUINA

Es el miembro más activo del grupo de las 8-aminoquinolinas. A igualdad de dosis es tres a cuatro veces más potente que la pamaquina y mucho menos tóxica que sus congéneres. Con la dosis terapéutica de 15 a 20 miligramos diarios, durante dos semanas, se obtiene la cura radical del paludismo a vivax, porque actúa sobre la fase tisular del parásito.

En el tratamiento del ataque agudo de malaria a vivax se recomienda tres dosis de 0.30 gr. de cloroquina básica el primer día, y dos veces diarias los dos días siguientes. Simultáneamente, se debe dar 15 miligramos diarios de primaquina básica, durante dos semanas. Con este régimen se obtiene la erradicación de la enfermedad en casi el ciento por ciento de casos.

A dosis terapéuticas no produce efectos tóxicos; con dosis superiores, algunos pacientes presentan ligeros disturbios gastrointestinales. Pero si las dosis son muy elevadas (50-250 mg. al día) se presenta metahemoglobinemia, cianosis, leucopenia, etc. La toxicidad de la primaquina ha sido ampliamente estudiada tanto en negros como en caucasianos, habiéndose encontrado que los negros son más sensibles.

REFERENCIAS

ALVING, A.S., ARNOLD, J. and D.H. ROBINSON.Status of primaquine. 1. Mass therapy of subclinical vivax malaria with primaquine. J.A.M.A., 149, 1558, 1952.

BRODIE, B.B., BAER, J.E. and L.C. CRAIG. Metabolic products of the chinchona alkaloids in human urine. Journ. Biol. Chem., 188, 567, 1951.

CLAYMAN, C.B., ARNOLD, J., HOCKWALD, R.S., YOUNT, E.H., Jr., EDGCOMB, J.H. and A.S. ALVING. Status of primaquine. 3. Toxicity of primaquine in Caucasians. J.A. M.A., 149, 1563, 1952.

DI LORENZO, A., MARX, R.L., ALVING, A.S. and R. JONES, Jr. Korean vivax malaria. IV. Curative effect of 15 milligrams of primaquine daily for 7 days. Am. Journ. Trop. Med., 2, 983, 1953.

FELDMAN, H.A., PACKER, H., MURPHY, F.D. and R.B. WATSON. Pamaquine naphthoate as a prophylactic for malarial infections. Journ. Clin. Invest., 26, 77, 1947.

FITZHUGH, O.G., NELSON, A.A. and O.L. HOLLAND. The chronic oral toxicity of chloroquine. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 93, 147, 1948.

HOEKENGA, M.T. Treatment of malaria with a single dose of amodiaquine or chloroquine. J.A.M.A., 149, 1369, 1952.

KENNEDY, F. and A. WOLF. Quinine on myotonia and prostigmine in myasthenia: clinical evaluation. J.A.M.A., 110, 198, 1938.

KIERLAND, R.R., BRUNSTING, L.A. and P.A. O'LEARY. Quinacrine hydrochloride (atabrine) in the treatment of lupus erythematosus. A.M.A. Arch. Dermat. & Syph., 68, 651, 1953.

LOVE, J., FOULK, R., WILLIAMS, R.G.W., Jr. R.B. MILCHELL Evaluation of amodiaquin (camoquin) in the treatment of relapsing vivax malaria. Am. Journ. Med. Scien., 225, 26, 1953

MARSHALL, E.K., Jr. and E.H. DEABORN. The relation of the plasma concentration of quinacrine to its antimalarial activity. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 88, 142, 1946.

NICHOLAS, H.J. and J.H. BURCKHALTER. Camoquin relatives. Journ. Am Chem. Soc., 74, 271, 1952

PILLSBURY, D.M. and C. JACOBSON. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with chloroquine (aralen). J.A.M.A., 154, 1330, 1954.

SCHMIDT, L.H. and C.S. GENTHER. The antimalarial properties of 2,4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethyl-pyrimidine (daraprim). Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 107, 61, 1953.

SINGH, J. Proguanil and black water fever. Brit Med. Journ., 1, 598, 1953.

TITUS, E.O., CRAIG, L.C., COLUMBIC, C., MIGHTON, H.R., WEMPEN, I.M. and R.C. ELDERFIELD. Identification by distribution studies. IX. Application to metabolic studies of 4-aminoquinoline antimalarials. Journ. Org. Chem., 13, 39, 1948

VANE, J.R. Some pharmacological actions of paludrine. Brit. Journ. Pharmacol., 4, 14, 1949.

CAPITULO XXII

DROGAS USADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA TRIPANOSOMIASIS, LEISHMANIASIS Y OTRAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR PROTOZOOS

Las diamidinas forman un numeroso grupo de drogas empleadas en el tratamiento de la tripanosomiasis, leishmaniasis y otras enfermedades producidas por protozoarios. Tienen cierta acción tóxica sobre el plasmodium, pero no en grado suficiente como para emplearlas en el tratamiento de la malaria. Las más importantes son la Pentamidina y la Estilbamidina. Aun no se conoce bien su mecanismo de acción, sin embargo, se cree que lo hacen interfiriendo el metabolismo aeróbico de la glucosa en dichos protozoarios.

Sus acciones farmacológicas, en particular sobre el sistema cardiovascular, son bastante manifiestas; la inyección endovenosa provoca una marcada caída de la presión arterial, por liberación de histamina tisular. Debido a este fenómeno, estimula los órganos de musculatura lisa como bronquios, intestinos, útero, etc.

La estilbamidina es administrada por vía endovenosa, gota a gota, diluída en solución salina isotónica o en solución de dextrosa al 5%. Por lo general, se administran 50 miligramos de la droga el primer día, 100 miligramos el tercero, y 150 miligramos en días alternos hasta completar 15 inyecciones. Debe esperarse un período de 45 a 60 días antes de iniciar un segundo tratamiento.

Las soluciones de estilbamidina son descompuestas por la luz, con aparición de productos hepato y nefrotóxicos. Es por este motivo que debe aplicárseles en una habitación poco iluminada, y la solución debe prepararse en el momento de su aplicación.

En el curso de su administración se presentan muchos fenómenos tóxicos. Las reacciones inmediatas más frecuentes son : caída de la presión arterial, taquicardia, náuseas, vómitos, salivación, cefalea, disnea, sudor profuso, síncope, contracciones epileptiformes de los miembros, y edema de los párpados y cara. Generalmente, estas reacciones aparecen después de 15 a 30 minutos. Entre las reacciones tardías, la más frecuente es la hipoalgesia de las zonas inervadas por el trigémino.

La aplicación más importante de las diamidinas corresponde al tratamiento de la leishmaniasis, aunque se considera a los antimoniales como muy superiores. La estilbamidina es altamente efectiva en el tratamiento de la tripanosomiasis. Se están obteniendo resultados muy prometedores en el tratamiento de la blastomicosis.

SURAMINA

Este producto fue introducido en Terapéutica en el año 1920, bajo el nombre de "Bayer 205".

Su mecanismo de acción es desconocido. Se le administra lentamente por vía endovenosa en soluciones al 10%. En el tratamiento de la tripanosomiasis del adulto se emplea a la dosis de un gramo semanal, hasta alcanzar un total de 5 a 10 gramos.

Las reacciones tóxicas que produce son frecuentes. Poco después de terminar la inyección se pueden presentar náuseas y vómitos; aunque raramente, shock y pérdida de la conciencia. Después de 24 horas de la inyección puede aparecer edema palperal, fotofobia, albuminuria, cilindruria y hematuria.

La suramina ha sido muy empleada en el tratamiento de las tripanosomiasis gambiense y rhodesiense. Casi no se le emplea en la enfermedad de Chagas (Tripanosoma cruzi). Generalmente, se le aplica en combinación con arsenicales.

ANTIMONIALES

Los antimoniales han sido usados desde la Antigüedad en el tratamiento del botón de Oriente. Paracelso los consideraba como una panacea. Durante los siglos XVII y XVIII el uso inmoderado de tártaro emético dio lugar a gran número de intoxicaciones, por lo que en la Universidad de Heidelberg se exigía a los graduados en Medicina el juramento de que no usarían jamás los antimoniales en su práctica profesional.

Desde el punto de vista químico, existe similaridad entre antimoniales y arsénico. Ambas drogas forman complejos orgánicos e inorgánicos. A principios de este siglo, los antimoniales fueron introducidos en Terapéutica en el tratamiento de la leishmaniasis, esquistosomiasis, filariasis, tripanosomiasis y linfogranuloma inguinal. Los compuestos orgánicos son los únicos usados en Terapéutica, y pueden ser agrupados en tri y pentavalentes. Los trivalentes son más tóxicos.

Toxicología. — A diferencia del plomo y otros metales, las intoxicaciones industriales por antimonio no son frecuentes. Por lo general, se presentan en el curso del tratamiento con esta droga y, algunas veces, por la ingestión de limonadas y otras bebidas ácidas contenidas en recipientes metálicos en cuya fabricación interviene el antimonio. La intoxicación se caracteriza por depresión, cefalea, confusión mental, trastornos visuales, inapetencia, dolor abdominal, deshidratación, colapso y vómito.

La reacción ácida del estómago favorece la disociación de los compuestos antimoniales, dejando en libertad al antimonio que actúa irritativamente. El medio alcalino también favorece la disociación. La absorción oral es lenta, y se elimina una gran parte con el vómito.

Los antimoniales usados en Medicina son preparaciones orgánicas trivalentes y pentavalentes. Se les emplea de preferencia en el tratamiento de varias enfermedades producidas por protozoarios.

Preparados trivalentes

TARTRATO DE ANTIMONIO Y POTASIO (Tártaro emético)

El tártaro emético, o tartrato doble de antimonio y potasio, es uno de los compuestos de este tipo. Fue muy usado en épocas pasadas, pero ha sido reemplazado por otros antimoniales más seguros y efectivos, principalmente por los pentavalentes que permiten un tratamiento breve y que pueden ser administrados por vía intramuscular o endovenosa.

A dosis pequeñas, el tártaro emético produce diaforesis, pero a dosis mayores, se presentan náuseas, vómito y taquicardia. Es irritante de la piel. En el curso de un tratamiento con tártaro emético se pueden presentar pápulas, pústulas y ulceraciones.

INDICACIONES. — Se le usa en el tratamiento de la bilarziasis, del kala-azar, etc.

DOSIS. — Se le administra por vía endovenosa a la dosis de 0.04 a 0.06 gramos interdiariamente, hasta completar 12 inyecciones.

TIOGLICOLAMIDA DE ANTIMONIO Y TIOGLICOLATO DE ANTIMONIO Y SODIO

Estos compuestos son menos tóxicos y menos irritantes. Se les puede administrar por vía endovenosa o intramuscular a la dosis de 0.08 gr. interdiariamente, hasta completar 15 a 25 inyecciones.

STIBOPHEN O FUADINA

Este producto es el más importante de los antimoniales trivalentes. Sus indicaciones son iguales a las de los otros antimoniales. Se le aplica en inyecciones intramusculares a la dosis de 1.5 cc. el primer día, 3.5 el segundo y 5 cc. a partir del tercero, hasta completar 40 cc.

Antimoniales pentavalentes

Los antimoniales pentavalentes más usados en Medicina derivan del *ácido fenilestibínico*. Son menos tóxicos, por lo que se les puede emplear a dosis mayores y más frecuentemente. El inconveniente que tienen es su mayor costo.

El más importante es la *etil-estibamina* o *neo-stibosan*, que tiene mayor efecto en el kala-azar y leishmaniasis tegumentarias. Se recomienda iniciar el tratamiento con 0.20 gr. y seguir con 0.30 gr. diaria o interdiariamente por vía endovenosa, hasta completar 8 ó 10 inyecciones.

Las reacciones que siguen a la inyección son : tos seca, sequedad de la boca, sensación de opresión en el pecho y garganta, y discreto dolor abdominal. Si se presentan vómitos o diarrea se debe suspender el tratamiento.

Las intoxicaciones por antimoniales se tratan con B.A.L., en la misma forma que indicaremos para el tratamiento de las intoxicaciones por otros metales pesados.

REFERENCIAS

CUMMINS, C.R., BAIRSTOW, B. and L.A. BAKER. Stilbamidine in treatment of disseminated blastomycosis. Report of two cases. A.M.A. Arch. Int. Med., 92, 98, 1953

CHEN, G., GEILING, E.M.K. and R.M. MAC HATTON. The effect of cysteine on the trypanocidal activity and toxicity of antimonials. Journ. Infect. Dis., 76, 152, 1945.

EAGLE, H., GERMUTH, F.G., Jr. MAGNUSON, H.J. and R. FLEISHMAN. The protective action of BAL in experimental antimony poisoning. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 89, 196, 1947.

GELLHORN, A. ROSE, H.M. and J.T. CULBERTSON. The plasma antimony concentration and urinary antimony excretion in man during therapy with organic antimony compounds. Journ. Trop. Med., 50, 27, 1947

KIRK, R. and M.H. SATI. Observations on the use of sodium antimony gluconate (sodium stibogluconate) in the treatment of kala-azar. Ann. Trop. Med., 41, 14, 1947

OTTO, G.F. MAREN, T.H. and H.W. BROWN. Blood levels and excretion rates of antimony in persons receiving trivalent and pentavalent antimonials. Am. Journ. Hyg., 46, 193, 1947.

SCHOENBACH, E.B. and E.M. GREENSPAN. The pharmacology, mode of action and therapeutic potentialities of stilbamidine, pentamidine, propamidine and other aromatic diamidines a review. Medicine, 27, 327, 1948.

CAPITULO XXIII

ANTILUETICOS

Los antiluéticos son medicamentos utilizados en el tratamiento de la sífilis. Empezaremos con el estudio de los arsenicales.

ARSENICALES

Hasta antes de la introducción de la penicilina en Terapéutica, los compuestos orgánicos de arsénico han sido las drogas más eficaces en el tratamiento de la sífilis y otras enfermedades producidas por treponemas, tripanosomas y espirilos.

Los arsenicales se clasifican en relación a su valencia en : trivalentes como el ácido arsenioso, arsenito de potasio y arsenobencenos; y en pentavalentes como el ácido arsénico, carbarsona, estovarsol, cacodilato de sodio, atoxil, triparsamida y acetarsona. También se les clasifica en inorgánicos como el ácido arsenioso, ácido arsénico y arsenito de potasio, y orgánicos como los arsenobencenos, carbarsona, estovarsol y triparsamida.

Se acepta que los compuestos arsenicales son activos solamente en la forma trivalente y que el organismo reduce los pentavalentes a trivalentes para que ejerzan su acción.

En términos generales se puede decir que los arsenicales trivalentes son altamente treponemicidas y que los pentavalentes son activos contra las formas más evolucionadas de protozoos como tripanosomas y amebas.

Los arsenobencenos

Los únicos arsenicales empleados en el tratamiento de la sífilis son los arsenobencenos. Sin embargo, no actúan directamente sobre el treponema; in vitro carecen de acción treponemicida. Todo hace pensar que para tener efecto treponemicida deben ser transformados por el organismo al estado de arsenóxido (R-As=O) el que reacciona con el treponema, probablemente combinándose con los radicales SH de ciertas enzimas, e interfiriendo así algunos de sus procesos metabólicos. Los siguientes hechos experimentales están de acuerdo con esta teoría: a) los compuestos de tipo arsfenamina (R-As=R) no son espiroqueticidas en condiciones anaeróbicas, b) si se permite su oxidación parcial, adquieren de inmediato acción espiroqueticida, c). los compuestos del tipo arsenóxido (R-As=O) son activos in vitro aun a bajas concentraciones, d) la acción esterilizante de la arsfenamina in vivo sólo se hace evidente después de un largo período de latencia, e) los tripanosomas dan respuesta positiva al

test del nitroprusiato, lo que indica la presencia de compuestos sulfidrílicos de constitución desconocida, f) los compuestos sulfidrílicos. como el glutation y el BAL son capaces de bloquear la acción espiroqueticida del arsenóxido.

ARSFENAMINA O SALVARSAN

La arsfenamina fue descubierta por Ehrlich y colaboradores en 1907, después de muchos años de paciente investigación. Este compuesto ocupó el Nº 606 en el orden de los productos ensayados por este investigador en busca de un antiluético, y recibió el nombre de Salvarsán en la esperanza de que salvaría a la humanidad del azote de la sífilis. Está constituído por dos anillos bencénicos, cada uno de los cuales tiene una molécula de arsénico trivalente. Es un potente antiluético, pero muy tóxico. Con el agua forma soluciones semicoloidales de reacción acida, que expuestas al oxígeno atmosférico se oxidan con facilidad, transformándose en arsenóxido de acción treponemicida más intensa, pero a la vez, mucho más tóxica. Debido a su alta toxicidad ya no se emplea la arsfenamina.

ARSFENAMINA

NEOSALVARSAN

Teniendo en consideración que el Salvarsán no es el antisifilítico ideal, Ehrlich continuó sus investigaciones hasta obtener el compuesto 914, o Neosalversán. La diferencia química entre ambas drogas estriba en la introducción de una molécula de sulfoxilato sódico en el anillo arsenobencénico del Salvarsán, con lo que disminuye su toxicidad.

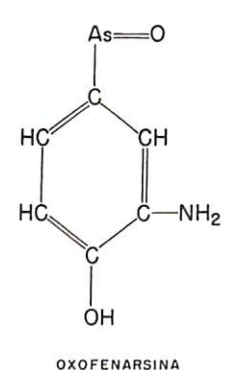
El Neosalvarsán contiene menos arsénico que el Salvarsán, por lo que es menos potente y debe ser administrado a dosis mayores. Se le inyecta por vía endovenosa, a dosis progresivas que empiezan con 0.15 gr. y que se incrementan en 0.15 gr. semanales hasta llegar a 0.90 gr. Debe evitarse extravasaciones porque el producto es altamente irritante. Su empleo como antiluético ha sido casi desplazado por la penicilina.

NEOARSFENAMINA

OXAFENARSINA, ARSENOXIDO O MAFARSIDE

El Mafarside difiere de los otros arsenobencenos en que sólo posee un anillo bencénico. Es un producto de la oxidación parcial de la arsfenamina, cuya acción treponemicida es tan potente como la de la misma arsfenamina. Es espiroqueticida de por sí, y su efecto no depende de los productos en que se descompone en el organismo. Fue inicialmente estudiado por Ehrlich y Hata, pero considerado como demasiado tóxico para su uso en clínica, prácticamente se le olvidó hasta que en 1934 fue reestudiado por Tatum y Cooper, quienes demostraron su importancia en sífiloterapia. Más tarde, las investigaciones clínicas pusieron en evidencia que es el arsenical de elección en el tratamiento de muchas formas de sífilis.

A diferencia del salvarsán y del neosalvarsán, su solución puede ponerse libremente al aire sin que aumente su toxicidad ni disminuya su efecto terapéutico; sus soluciones no son coloidales sino moleculares, lo que disminuye sus reacciones desagradables, y se puede decir que es el único arsenobenceno que, en la época actual, se emplea en el tratamiento de la sífilis. Una dosis de mafarside es sólo de 1/10 con respecto a la de salvarsán. En consecuencia su dosis máxima es de 0.06 gr. para el hombre y 0.04 gr. para la mujer.



OXOFENARSINA

Se le administra exclusivamente por vía endovenosa, pero a diferencia del neosalvarsán, debe inyectarse rápidamente porque de lo contrario produce intenso dolor a lo largo de la vena. Su excreción es más rápida que la de las otras arsfenaminas, por lo que puede ser administrado cada dos días o siguiendo pautas especiales de la llamada arsenoterapia masiva.

Toxicidad de los arsenobencenos

Los síntomas tóxicos que producen los arsenobencenos pueden ser clasificados como: a inmediatos,o sea los que se presentan a los pocos minutos y hasta las 24 horas de la inyección, y b) tardíos, de presentación posterior a las 24 horas.

Entre las reacciones inmediatas pueden citarse la reacción local por extravasación de la droga, flebitis, dolor en el brazo en que se ha aplicado la inyección, etc. y la *reacción de Jarish-Herxheimer*, que se caracteriza por agudización de los síntomas sifilíticos acompañada de malestar general, escalofríos, fiebre, dolores musculares después de la primera y a veces segunda inyección, etc. y que se explica como aumento de la virulencia de los treponemas al iniciar el tratamiento con dosis pequeñas de antiluéticos, o a la destrucción de gran número de estos gérmenes con liberación de toxinas y proteínas extrañas. Otro accidente es la *crisis nitritoide*, nombre que se le da por su semejanza con los síntomas que produce la inhalación de nitrito de amilo, es decir que en el curso de la inyección o poco después, el paciente presenta dolor precordial, congestión conjuntival, disnea, cianosis, edema de los párpados y lengua, cefalea, ansiedad, náuseas, vómito, diaforesis, pulso filiforme, hipotensión arterial y a veces colapso. Su tratamiento consiste en suspender la administración de la droga e inyectar adrenalina. También puede ocurrir la *muerte súbita*, cuyo mecanismo no está bien explicado, o insuficiencias agudas del corazón que terminan en breve plazo con la vida del paciente. No son infrecuentes las reaccio-

nes gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea o las dermatitis que varían desde el ligero eritema hasta la dermatitis exfoliativa y que después de curado pueden dejar por muchos años y aún toda la vida un estado de sensibilización en el paciente, lo que da lugar a que pequeñas cantidades de arsénico reproduzcan la erupción. También pueden presentarse ictericia, púrpura, anemia, encefalitis, etc.

Las reacciones tardías son consecuencia de la acción tóxica del arsénico sobre el riñón, hígado, órganos hematopoyéticos, etc. produciendo nefritis, hepatitis o trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplástica, etc.

El tratamiento de la intoxicación por arsenicales se hace con BAL, pero esta droga a la vez que favorece la eliminación del arsénico, reduce el efecto antiluético de los arsenicales.

BISMUTO

Hasta hace poco, el bismuto ha ocupado el segundo lugar en orden de importancia en el tratamiento de la sífilis.

Existen tres tipos de preparados comerciales de bismuto : las formas hidrosolubles (Thiobismol, Yodobismitol), las soluciones acuosas (Bismocymol) y las formas de bismuto en suspensión (subsalicilato de bismuto).

Mecanismo de acción. — Al igual que el salvarsán, el bismuto carece de acción treponemicida in vitro; así como el primero, para actuar debe transformarse en arsenóxido, el bismuto debe ser transformado en un compuesto oxidado hipotético, el "bismoxyl", que actuaría, lo mismo que los arsenobencenos, inhibiendo los radicales SH de ciertos sistemas enzimáticos del treponema que son indispensables para su metabolismo. Esta acción es también inhibida por el BAL.

Potencia antiluética. — La acción antiluética del bismuto es inferior a la de los arsenobencenos. Aun después de varias semanas de iniciado el tratamiento, los treponemas no desaparecen del chancro. Lo mismo ocurre con la cicatrización y con la negativización de las reacciones serológicas. Además, las recidivas son frecuentes.

Indicaciones. — Debido a que los compuestos de bismuto raramente producen reacción de Jarish-Herxheimer, son usados por algunos sifilógrafos antes de iniciar el tratamiento con antiluéticos más potentes como los arsenobencenos o la penicilina.

Absorción y eliminación. — Los preparados de bismuto se administran por vía intramuscular. Las sales hidrosolubles son absorbidas rápidamente pero tienen la desventaja de su rápida eliminación por lo que es preciso repetir las inyecciones con relativa frecuencia. Las suspensiones oleosas tienen acción inicial lenta, pero mantienen concentraciones terapéuticas en la sangre por períodos mucho mayores.

El bismuto se almacena en el hígado, riñones, bazo, intestino y otros órganos. Es excretado por la orina, estómago, intestino. Pasa a través de la circulación placentaria.

Toxicidad. — Se caracteriza por reacciones locales como dolor e inflamación en el sitio de la inyección, principalmente cuando se usan las formas en suspensión. La estomatitis es relativamente frecuente y se acompaña de sa-

livación, edema de las encías, dolor de garganta y dificultad para deglutir. A veces se presenta prurito, eritema, urticaria. También se han producido hepatitis, nefritis, etc. El síntoma más común es la línea violácea en las encías que indica saturación. Si la sintomatología tóxica es intensa debe acudirse al tratamiento con BAL.

MERCURIO

Veneno Protoplasmático activo en Vitro

Hasta el descubrimiento del salvarsán el mercurio fue el antisifilítico más empleado, pero en la actualidad su importancia sifiloterápica es casi nula.

En otro capítulo estudiaremos las propiedades farmacodinámicas del mercurio. Aquí sólo nos ocuparemos de lo relacionado con su acción antiluética. A diferencia del arsénico y bismuto, el mercurio es un treponemicida de acción directa en el animal u hombre sifilítico. Sus efectos terapéuticos son mediocres, y las recidivas, frecuentes.

Se absorbe rápidamente a través de la mucosa gastrointestinal, y también, aunque discretamente, a través de la piel. Se elimina por la orina y en pequeñas cantidades por las heces y saliva.

En el tratamiento con mercuriales, se puede presentar debilidad general, edema, dolor abdominal, vómitos, taquicardia, pulso filiforme, oliguria, deshidratación, colapso, etc. Una de las reacciones más conocidas es la estomatitis mercurial. También se presenta nefritis, degeneración hepática, etc. El tratamiento de la intoxicación se hace mediante la administración de BAL.

YODUROS

El yodo y sus derivados tienen múltiples y variadas aplicaciones. Aquí sólo nos ocuparemos de su empleo en sífiloterapia.

Los yoduros actuarían indirectamente sobre las lesiones sifilíticas y favorecerían la acción de los arsenicales, tal vez facilitando su penetración en los tejidos enfermos. En raros casos de sífilis terciaria se ha producido la cicatrización con el empleo exclusivo de yoduros. Carecen de acción en la lués primaria. En muchos casos aparecen alteraciones de tipo irritativo del tubo gastrointestinal y los conocidos síntomas de yodismo.

PENICILINA

La penicilina constituye la más valiosa adquisición en la terapia antiluética, debido a su gran eficacia contra el treponema pallidum y a su escasa o nula toxicidad.

Los treponemas son altamente susceptibles a la penicilina, tanto in vitro como in vivo.

Su mecanismo de acción treponemicida es desconocido. A diferencia de lo que ocurre con muchos otros gérmenes, no se ha observado, ni clínica ni experimentalmente, que los treponemas desarrollen resistencia a la penicilina.

Existen varios métodos para la administración de la penicilina en los diferentes períodos y tipos de la enfermedad. En términos generales se puede decir que es preferible el empleo de preparados de absorción lenta, ya que su efecto terapéutico es igual al de las soluciones acuosas y tiene la ventaja de que su aplicación puede hacerse a intervalos de dos, tres o más días. La preparación preferida es la que contiene penicilina procaína G en aceite con dos

por ciento de monoestearato de aluminio. El tratamiento por lo general se hace ambulatoriamente, y, sólo en los casos raros de sífilis reciente con complicaciones, se recomienda la hospitalización. La dosis total de penicilina para los casos de sífilis primaria o secundaria no complicada es de 6'000,000 de unidades, a razón de 600,000 unidades de la preparación arriba indicada, dos veces a la semana. En las complicaciones de la sífilis secundaria el tratamiento es el mismo, pero requiere la hospitalización del paciente hasta que disminuya la intensidad de los síntomas agudos. Después se prosigue el tratamiento ambulatorio.

Existen métodos ultrarrápidos, por lo menos en experimentación, en los que se emplean dosis masivas en muy pocos días con buenos resultados aparentemente.

Por último, como ya hemos dicho, hay casos en que es recomendable el empleo de adyuvantes de la penicilina como los arsenicales, bismuto, piretoterapia, etc.

La toxicidad de la penicilina es nula o extremadamente baja, lo que le concede una gran ventaja sobre otros antisifilíticos. Sin embargo, la reacción de Jarish-Herxheimer ocurre en un 50 a 70% de los casos de sífilis reciente. La incidencia de este fenómeno es pues mayor con la penicilina que con los otros antiluéticos, por lo que algunos autores recomiendan un breve tratamiento previo con bismuto.

REFERENCIAS

AUFRANC, W.H. and E.V. PRICE. The treatment of secondary syphylis with procaine penicillin and aluminium monostearate A progress report in evaluation of therapy. Am Journ. Syph., 35, 57, 1951.

BEERMAN, H. Penicillin treatment of cardiovascular syphilis. Am. Journ. Med. Scien., 224, 446, 1952.

EAGLE, H. On the spirocheticidal action of the arsphenamines on spirocheta pallida in vitro. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 64, 164, 1938

EAGLE, H. The treatment of early an latent syphilis, in nine to twelve weeks with triweekly injections of mapharsen. A preliminary analysis of the results in the first 4,823 cases. J.A.M.A., 126, 538, 1944.

FARMER, T.W. Jarish-Herxheimer reaction in early syphilis treated with crystalline penicillin G. J.A.M.A., 138, 480, 1948.

GIESE, A.C. Mercury poisoning. Science, 91, 476, 1940.

GRAHAM, J.D.P. and J. HOOD. Actions of British antilewisite. Brit. Journ. Pharmacol., 3, 84, 1948.

KOTEEN, H. The present status of tryparsamide in syphilotherapy. Am. Journ. Med. Scien., 213, 611, 1947.

MOORE, J.E. The chemotherapy of syphilis. Am. Journ. Syph., Gonor. & Ven. Dis., 29, 185, 1945.

STERNBERG, T.H. and W. LEIFER. The treatment of early syphilis by the twenty-six weeks mapharsen-bismuth schdule. Am. Journ. Syph., Gonor. & Ven. Dis., 31, 124, 1957.

TATUM, A.L. and G.A. COOPER. Experimental study of mapharsen (meta-amino para-hydroxiphenil arsine oxide) as antisyphilitic agent. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 50, 198, 1934.

THOMAS, E.W., REIN, C.R., LANDY, S.E. and D.K. KITCHEN. Results of treatment of early syphilis with a single injection of procaine penicillin G in oil and aluminium monostearate. Am. Journ. Syph., 37, 374, 1953.

CAPITULO XXIV

QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS

Desde que Roberto Koch descubrió el bacilo tuberculoso en 1882, se emprendió la búsqueda de un agente capaz de eliminarlo del organismo enfermo. El mismo Koch notó que algunas sales de metales pesados, especialmente las de oro, inhibían el crecimiento del bacilo tuberculoso *in vitro*, por lo que las sales inorgánicas de este metal fueron empleadas durante muchos años en el tratamiento de la tuberculosis, pero su toxicidad y la aparición de productos mucho más eficaces han terminado con el empleo de esta droga.

En 1935, con el advenimiento de las sulfonamidas, se prestó más atención a las investigaciones sobre quimioterapia y tuberculosis. Varios compuestos sulfonados, tales como la Diasona, Promin y Promizol, fueron objeto de amplios estudios, tanto in vitro como in vivo, pero aunque los resultados experimentales fueron bastante promisores, se halló que clínicamente eran de valor limitado.

En 1944, Schatz y Waksman, informaron que la Estreptomicina, en concentraciones relativamente bajas, podía inhibir la proliferación del bacilo tuberculoso in vitro. Poco después, Feldman y Hinshaw dieron a conocer los buenos resultados obtenidos con esta droga en la tuberculosis experimental del cobayo, y al año siguiente informaron sobre sus efectos favorables en la tuberculosis humana.

En 1946, Domagk, Behnisch, Mietzoch y Schmidt descubrieron la acción tuberculostática de las tiosemicarbasonas, y en 1947, Lehman dio a conocer que el ácido para-amino salicílico inhibe la proliferación del bacilo tuberculoso y que su aplicación en la clínica da resultados favorables. Por último, a principios de 1952, investigadores de los laboratorios Roche y Squibb presentaron los resultados obtenidos con la hidrazida del ácido isonicotínico (isoniacida) en el tratamiento de la tuberculosis.

Aunque el descubrimiento de las drogas que estudiaremos a continuación constituye un hecho importante en la lucha contra la enfermedad, dichas drogas se limitan a ser un valioso auxiliar terapéutico, sin restar preeminencia a las medidas clásicas en el tratamiento de la tuberculosis concernientes al régimen higiénico dietético y la cirugía torácica en los casos que la requieran; mucho más, si se tiene en cuenta que las drogas de que hasta hoy se dispone no erradican en su totalidad la infección, siendo ésta combatida por las propias defensas del organismo. De otro lado, la farmacoterapia está limitada por la toxicidad de las drogas, lo que impide mantener por mucho tiempo la dosis efectiva, contribuyendo a esta limitación la resistencia desarrollada por los gérmenes.

ESTREPTOMICINA Y DIHIDROESTREPTOMICINA

Estas drogas serán estudiadas con amplitud en el capítulo de antibióticos. Aquí sólo nos referiremos a sus aplicaciones en el tratamiento de la tuberculosis.

En realidad, la estreptomicina tiene el mérito de ser la primera droga activa usada en la curación de esta enfermedad, y aunque no resuelve el problema terapéutico de este mal, y han aparecido nuevas drogas que se usan con el mismo fin, continúa ocupando un lugar importante en el arsenal terapéutico del tisiólogo.

La estreptomicina y la dihidroestreptomicina son activas contra el M. tuberculosis, tanto in vitro como in vivo. Se les indica de preferencia en el tratamiento de las formas pulmonares exudativas, en los infiltrados precoces, en las laringitis y enteritis tuberculosas, en la tuberculosis renal, en las formas meníngeas, miliares, etc. Su efecto es muy limitado en las formas fibrosas y cavitarias extensas, en la neumonía caseosa, etc.

Aparte de no ser activas en todas las formas de tuberculosis, estas drogas tienen la desventaja de producir efectos tóxicos sobre el VIII par craneal. La estreptomicina actúa principalmente sobre la rama vestibular, y la dihidroestreptomicina sobre la rama coclear, produciendo vértigo y sordera respectivamente. Sin embargo, en opinión de muchos investigadores la sordera producida por la dihidroestreptomicina en muchos casos es definitiva y constituye un daño más serio que los disturbios vestibulares producidos por la estreptomicina. Además, existen evidencias clínicas de que la estreptomicina es más activa que la dihidroestreptomicina en la tuberculosis humana. Por último, un inconveniente bastante serio es el rápido desarrollo de resistencia bacteriana que presentan estas drogas, de tal modo que cuando se les administra diariamente, después de un mes se desarrolla resistencia bacteriana en algunos enfermos. A los cuatro meses, en más del 80% de pacientes los bacilos tuberculosos se han hecho resistentes aún a concentraciones de un miligramo por cc. de estreptomicina en el medio de cultivo.

Uno de los procedimientos para evitar la aparición a corto plazo de resistencia bacteriana, consiste en administrar la droga a intervalos mayores entre inyección e inyección. Igualmente importante es la administración combinada de drogas como la estreptomicina y el P.A.S. o la hidrazida del ácido isonicotínico y el P.A.S.

El fenómeno de resistencia es de carácter hereditario, de tal modo que el repetido cultivo del M. tuberculosis en medios libres de estreptomicina o su repetido pasaje en animales no disminuye la falta de sensibilidad de estos gérmenes a la droga.

Dosis. — Cuando recién aparecieron estos antibióticos se les usó en el tratamiento de la tuberculosis a dosis de 2 y hasta 3 gramos al día, con lo que fueron frecuentes las manifestaciones de su toxicidad. Después se ha visto que asociados a otras drogas como el ácido paraminosalicílico o a la hidrazida del ácido isonicotínico, se le puede emplear a la dosis de un gramo dos veces por semana; esquema de tratamiento que produce los mejores resultados terapéuticos y que retarda la aparición del fenómeno de resistencia.

ACIDO PARAMINO-SALICILICO

Fue introducido a la terapéutica en 1947 por Lehmann en Suecia. Es activo contra el M. tuberculosis, pero su potencia es inferior a la de la estreptomicina e isoniacida, siendo su mecanismo de acción desconocido. Aunque tam-

bién el P.A.S. despierta resistencia bacteriana, ésta se desarrolla mucho más lentamente que con la estreptomicina.

INDICACIONES. — Se le indica de preferencia en las formas exudativas de de tuberculosis. También tiene acción en las formas caseosas pero su efecto es incompleto, lo mismo que en las formas fibrosas. Administrado solo, es de actividad muy inferior a la estreptomicina. Su uso más importante es como un agente auxiliar en el tratamiento con estreptomicina o con isoniacida, porque a la vez que actúa sinérgicamente retarda la aparición de resistencia bacteriana a estas drogas. Se le administra en forma de sales sódicas y preferentemente cálcicas.

TOXICIDAD. — La toxicidad del ácido paraminosalicílico es escasa; sin embargo, en el curso de tratamientos prolongados puede producir irritación de la mucosa gastrointestinal, con la aparición de anorexia, náuseas, vómito y diarrea.

Se ha informado de algunos pacientes en que produjo fiebre, rashes cutáneos y, excepcionalmente, anemia hemolítica y depresión reversible de la médula ósea. El P.A.S. por su relación con el ácido salicílico, prolonga el tiempo de coagulación sanguínea, lo que puede ser prevenido con la administración de vitamina K.

DOSIS. — La dosis diaria varía entre 8 y 15 gramos de su sal sódica o cálcica por vía oral, durante un período prolongado que puede alcanzar varios meses. Se absorbe rápidamente a nivel intestinal, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a los 60 a 90 minutos. Igualmente, se elimina con rapidez, por la orina. A las 6 horas de la ingestión casi ha desaparecido de la sangre. Es por esto que se recomienda dividir la dosis diaria en dos o tres fracciones, a tomar en el curso de 24 horas, con lo que se puede mantener, en forma constante, concentraciones sanguíneas variables entre 2 y 16 mg. por 100 cc. Algunos trabajos sañalan que la probenecida disminuye la excreción renal de P.A.S.

TIOSEMICARBASONAS

La capacidad tuberculostática de las tiosemicarbasonas fue observada por Domagk y asociados en 1946. Su poder tuberculostático es aproximadamente igual al del P.A.S.; lamentablemente son drogas relativamente tóxicas, por lo que su uso no se ha difundido.

En el curso del tratamiento con tiosemicarbasonas es frecuente la aparición de anorexia, náusea, vómito, exantemas, enantemas, hepatitis, albuminuria, anemia hemolítica y leucopenia, habiéndose presentado casos de agranulocitosis.

INDICACIONES. — El Conteben o Tibione, que es el más importante compuesto de esta serie, se usa de preferencia en las formas de tuberculosis pulmonar inflamatoria reciente; en las formas intestinales, vesicales y ósteoarticulares, y en el eritema nodoso. Debido a su toxicidad su uso es muy limitado y sólo en los casos desesperados en que han fracasado otros recursos terapéuticos.

DOSIS. — La dosis diaria varía entre 0.5 a 2 mg. por kilo de peso corporal.

HIDRAZIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO (Isoniacida)

Esta droga fue sintetizada en 1912 por los químicos austriacos Mayer y Mally, pero sólo a partir de 1952 se le emplea en el tratamiento de la tubercu-

losis. Tiene efectos tuberculostáticos y tuberculicidas de acuerdo con la dosis administrada y tiempo de contacto con el bacilo de Koch.

La isoniacida es sumamente activa. Inhibe el desarrollo del M. tuberculosis en concentraciones de 0.05 a 0.1 microgramos por cc. In vitro, es 10 a 20 veces más potente que la estreptomicina y cientos de veces más que el ácido paraaminosalicílico. Actúa sobre el M. tuberculosis tanto sensible como resistente a la estreptomicina y al ácido paraaminosalicílico. Se estima que su eficacia es cuando menos igual si no superior a la de la estreptomicina. Se desconoce su mecanismo de acción y existen muchas substancias que antagonizan su capacidad tuberculostática, siendo la piridoxamina una de ellas.

Toxicidad. — La toxicidad de esta droga es extremadamente baja. Sin embargo, algunos enfermos, aunque muy escasos, presentan síntomas que indican compromiso ligero del sistema nervioso central y, con menos frecuencia, del sistema nervioso vegetativo. La aparición de estos síntomas, en todo caso, ocurre al principio del tratamiento y se manifiestan por hiperreflexia, mioclonías, excitabilidad, dificultad inicial en la micción, constipación, rubicundez de la cara, hipotensión arterial y vértigo. Estos síntomas desaparecen espontáneamente y no precisan la suspensión del tratamiento. Son un tanto más frecuentes en las personas neuropáticas o epilépticas, y se agravan por el uso simultáneo de drogas adrenérgicas y de antihistamínicos. Se han registrado algunos casos de convulsiones epileptiformes durante el tratamiento con dosis elevadas de hidrazida. Por último, se ha descrito la aparición de mareos, somnolencia o, al contrario, insomnio, irritabilidad y nerviosismo al suspender el tratamiento bruscamente.

Resistencia bacteriana. — Lamentablemente, al igual que las otras drogas que se usan en el tratamiento de la tuberculosis, los derivados del ácido isonicotínico producen resistencia bacteriana, aunque no de carácter cruzado con la estreptomicina y el P.A.S. por lo que se les emplea de preferencia asociados a esta última droga. Esta asociación además de actuar sinérgicamente, retarda la aparición de la resistencia.

Dosis y vía de administración. — La vía de administración generalmente usada es la oral. Se absorbe fácilmente, y a los 60 ó 90 minutos de la ingestión se obtienen los niveles máximos en la sangre. Cuando se da una dosis de 3 mg. por kilo, después de 24 horas es posible encontrar en la sangre concentraciones tuberculostáticas de la droga. La dosis varía entre 3 y 8 mg. por kilo de peso, al día, durante varios meses. De acuerdo con los estudios de Hughes, el 50 a 100% de isoniacida administrada se elimina por la orina.

Actividad en otras enfermedades. — La isoniacida ha sido empleada con relativo éxito en el tratamiento de enfermedades como el lupus eritematoso, y actinomicosis.

REFERENCIAS

BENSON, W.M., STFKO, P.L. and M.D. ROE. Pharmacologic and toxicologic observations on hydrazine derivatives of isonicotinic acid (Rimifon, Marsilid). Am. Rev. Tuberc., 65, 376, 1952.

DOMAGK, G. Investigations on the antituberculous activity of thiosemicarbazones in vitro and in vivo. Am. Rev. Tuberc., 61, 8, 1950.

FELDMAN, W.H., KARLSON, A.G. and H.C. HINSHAW. Promin in experimental tuberculosis. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 23, 118, 1948.

HOGGARTH, E. and A.R. MARTIN. Studies in the chemotherapy of tuberculosis. V. Comparison of some synthetic substances with streptomycin. Brit. Journ. Pharmacol., 5, 188, 1950.

HUGHES, H.B. On the metabolic fate of isoniazid. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 109, 444, 1953.

LEHMANN, I. Para-aminosalicylic acid in treatment of tuberculosis; preliminary communication. Lancet, 1, 15, 1946.

McVAY, L.V., Jr. and D.H. SPRUNT. Treatment of actinomycosis with isoniazid. J.A.M.A., 153, 95, 1953.

O'CONNOR, J.B., CHRISTIE, F.J. and K.S. HOWLETT, Jr. Neurotoxicity of dihydrostreptomycin. Am. Rev. Tuberc., 63, 312, 1951.

REILLY, R.H., KILLAN, K.I., JENNEY, E.H., MARSHALL, W.H., TAUSIG, T., MONTENO, M., APTER, M.S. and C.C. PFEIFFER. Convulsant effects of isoniazid. J.A.M.A., 152, 1317, 1953.

RUBIN, B. and J.C. BURKE. Further observations on the pharmacology of isoniazid. Am. Rev. Tuberc., 67, 644, 1953.

WAY, E.L., SMITH, P.K., HOWIE, D.L., WEISS, R. and R. SWANSON. The absortion, distribution, excretion and fate of para-aminosalicylic acid. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 93, 368, 1948.

CAPITULO XXV

QUIMIOTERAPIA DE LA LEPRA

Muchos quimioterápicos y antibióticos han sido ensayados en el tratamiento de la lepra pero con resultados desfavorables. En la actualidad se dispone de drogas que permiten un control relativo de esta enfermedad, como el aceite de chaulmogra y, sobre todo, las sulfonas.

ACEITE DE CHAULMOGRA

Hasta 1940, el aceite de chaulmogra ha sido la única droga de importancia en el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos ácido-resistentes, por lo que se le ha empleado extensamente en el tratamiento de la lepra.

El aceite de chaulmogra se obtiene de semilla de Taraktogenos Kurtzii, árbol que crece en las Indias Orientales, así como de varias plantas del género Hydnocarpus.

Sus principios son los ácidos chaulmógrico e hidnocárpico. Existen tres tipos principales de preparados terapéuticos de chaulmogra : el aceite natural, los ácidos esterificados y sus sales sódicas. El hidnocarpato de sodio es la sal que más comúnmente se usa.

Actividad. — Su actividad es manifiesta en los estadíos recientes de la enfermedad, produciendo regresión de los nódulos y máculas leprosas, y disminución o desaparición del bacilo de Hansen de la secreción nasal. En algunos casos se consigue curación, pero la recidiva es frecuente.

En los tratamientos largos, puede presentarse cefalea, anorexia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, fiebre, albuminuria, hematuria, etc. y con frecuencia inflamación en el sitio de la inyección.

Dosis y vía de administración. — Se utiliza con frecuencia el etilchaulmograto que es una mezcla de los etil ésteres de los ácidos grasos del aceite de chaulmogra. Se le aplica en forma de inyecciones intramusculares a razón de una semanal, a la dosis de 1 cc. la primera semana, 2 cc. la segunda, etc. hasta alcanzar 5 cc., dosis con que se continúa. Debido a su limitada eficacia, el aceite de chaulmogra ha sido desplazado por las sulfonas.

SULFONAS

Las sulfonas son un grupo de drogas que derivan del 4,4'-diaminodifenilsulfona (DDS). Todo hace pensar que este núcleo fundamental es el responsable del efecto terapéutico.

Entre las sulfonas, el Promin, Promizol, Diasona, Promacetina, etc., han demostrado actividad contra el bacilo tuberculoso; sin embargo, mejor se comportan como antileprosos, por lo que ahora sólo se les usa en el tratamiento de esta enfermedad. En realidad, son los agentes más importantes para el tratamiento de la lepra.

Su acción es lenta, pero mejor que la del aceite de chaulmogra. Los resultados empiezan a observarse después de 6 meses de tratamiento. Desde luego, no puede esperarse que las sulfonas modifiquen o corrijan deformaciones irreversibles debidas a compromiso en la piel, cartílagos, membranas mucosas, ojos y elementos nerviosos. Además, hay tendencia a las recidivas, sobre todo cuando el tratamiento ha sido de corta duración.

4,4'-DIAMINODIFENILSULFONA (DDS)

PROMIZOL

PROMIN

TOXICIDAD. — Con muy discretas diferencias, especialmente de intensidad, todas las sulfonas producen los mismos síntomas tóxicos, los que parecen deberse al D.D.S. Con relativa frecuencia dan lugar a anorexia, vómitos, cefaleas, dermatitis alérgicas, metahemoglobinemia, leucopenia y anemia hemolítica. También pueden ocurrir reacciones del tipo de Jarish-Herxheimer, pero de pocos días de duración. La administración de hierro parece ayudar al mantenimiento de niveles normales de hemoglobina. La toxicidad de las sulfonas, aparentemente debería ser un inconveniente para su uso continuo durante varios años, pero si estas drogas son empleadas a dosis terapéuticas mínimas, intercalando períodos de reposo, las reacciones tóxicas son muy raras, y el tratamiento se puede continuar indefinidamente. Naturalmente que los pacientes deben estar bajo constante control clínico y de laboratorio.

Dosis

Los estudios con Promin, practicados en el leprosorio de Molokai en Hawai, demuestran que los mejores resultados se obtienen empezando con un gramo al día por vía endovenosa, dosis que se aumenta de centímetro en centímetro hasta alcanzar 5 cc., con la que se debe continuar el tratamiento seis días a la semana, por períodos de cuatro meses, intercalando períodos de 15 días de descanso. El promin también se expende en forma de tabletas para administración oral, y de ungüento al cinco por ciento para aplicación tópica.

La diasona y el promizol se dan oralmente. En el caso de la diasona se empieza con 0.30 gr. al día, dosis que se incrementa poco a poco hasta alcan-

zar 0.9 gr. diarios. Esta dosis se debe mantener hasta alcanzar la curación administrándola por períodos de dos meses con intervalos de 15 días de descanso.

Con el promizol se debe empezar con 1.5 gr. diarios e incrementar paulatinamente la dosis hasta alcanzar 6 a 8 gramos al día. También con esta droga hay que observar períodos de tratamiento de dos a tres meses alternados con otros de descanso de 10 a 15 días.

ESTREPTOMICINA E HIDRAZIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO. — Estas drogas tienen también actividad antileprosa, por lo que se las usa como coadyuvantes en el tratamiento con sulfonas.

REFERENCIAS

COCHRANE, R.G. A comparison of sulphone and hydnocarpus therapy of leprosy. Internat. Journ. Leprosy, 16, 139, 1948.

ERICKSON, P.T. The treatment of leprosy. Ann. New York Acad. Scien., 54, 115, 1951.

FRANCIS, J. and A. SPINKS. Antibacterial action and metabolism of five sulphones. Brit. Journ. Pharmacol., 5, 565, 1950.

JOHANSEN, F.A. and P.T. ERICKSON. Current status of therapy in leprosy. J.A.M.A., 144, 985, 1950.

SHARP, E.A. and E.H. PAYNE. The present status of sulfones in therapy. Internat. Journ. Leprosy, 16, 157, 1948.

CAPITULO XXVI

SULFONAMIDAS

Se da el nombre de sulfonamidas o sulfamidas a los derivados de la paraaminobenceno-sulfonamida o sulfanilamida. Estas drogas han sido los primeros agentes quimioterápicos efectivos empleados en forma sistemática para la prevención y tratamiento de las infecciones bacterianas en el hombre.

La sulfanilamida fue preparada por primera vez por Gelmo en 1908, pero sus acciones bacteriostáticas permanecieron ignoradas hasta 1932 en que la I.G. Farbenindustrie de Alemania patentó el Prontosol y varios otros azocolorantes que contienen el grupo sulfonamida, y en ese mismo año G. Domagk observó que el prontosil podía proteger a las ratas infectadas con estreptococo, con lo cual puso en evidencia la acción quimioterápica de esta droga. Mientras tanto, en 1935, Tréfoüels, Nitti y Bovet, que trabajaban con Fourneau en el Instituto Pasteur de París, encontraron que la unión azo (N=N) del prontosil es rota en los tejidos, dejando en libertad a la paraaminobencenosulfonamida o sulfanilamida que es la parte activa de la molécula, y cuyos principales componentes son : el anillo bencénico, el NH_2 en posición "para", que cumple función esencial, y el grupo SO_2NH_2.

Se han preparado varios millares de derivados de la sulfanilamida, pero sólo unos pocos tienen importancia terapéutica. La mayoría resulta de la substitución de uno o dos H del grupo SO_2NH_2 por diversos radicales. Los más importantes son la sulfapiridina que se obtiene mediante la introducción de un anillo de piridina en la molécula de sulfanilamida; el sulfatiazol, por introducción de un grupo thiazol; la sulfadiazina en que se substituye uno de los H del grupo SO_2NH_2 por un grupo pirimidina; la sulfamerazina, derivado metílico de la sulfadiazina; la sulfaguanidina que es la combinación de sulfanilamida con un núcleo guanidina; la sulfasuxidina o succinil sulfatiazol, compuesto integrado por sulfatiazol y ácido succínico; el gantrisin, por introducción de un núcleo isoxazol, etc.

Clasificación de los sulfamidados

Los sulfamidados pueden clasificarse desde el punto de vista farmacodinámico en : A) *sulfas de acción general*, es decir que ejercen sus efectos bacteriostáticos sobre los gérmenes susceptibles, en todo el organismo, debido a que se absorben a través del tracto intestinal, pasan a la sangre y se distribuyen en todos los tejidos y órganos. Este grupo comprende a la sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfatiazina, sulfamerazina, sulfametazina y gantrisin. B) *sulfas que sólo actúan en la luz intestinal,* debido a su escasa absorción. Entre ellas se encuentra la sulfaguanidina, succinilsulfatiazol y sulfaptalidina.

SULFANILAMIDA SULFATIAZOL SULFADIAZINA

SULFAMERAZINA SULFAGUANIDINA SUCCINILSULFATIAZOL

Acciones bacteriostáticas. — El fenómeno de bacteriostasis se caracteriza por la inhibición de la capacidad proliferativa de un germen por la influencia de un medicamento. Los sulfamidados de acción general son bacteriostáticos sobre ciertos microorganismos como el estreptococo, estafilococo, meningococo, neumococo, gonococo, B. Anthracis, C. Diphtheriae, C. Welchii, H. Ducreyi, P. Pestis, etc. y sobre los virus del linfogranuloma inguinal, tracoma, psittacosis y ornithiosis, con pequeñas diferencias de intensidad. Así, la sulfanilamida es principalmente activa contra el estreptococo, la sulfapiridina contra el neumococo, el sulfatiazol contra el estafilococo, etc.

La sulfadiazina, sulfamerazina y gantrisin poseen intensa acción bacteriostática sobre el estreptococo, estafilococo, neumococo, meningococo, gonococo y otros gérmenes. Debido a su escasa toxicidad son las únicas sulfas usadas en la actualidad. El gantrisin, además, tiene la propiedad de ser soluble en medio neutro y ácido, por lo que produce cristaluria con menor frecuencia y se le utiliza en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, en especial en las producidas por Proteus vulgaris. Los sulfamidados no absorbibles se caracterizan porque sus acciones bacteriostáticas se ejercen en la luz del intestino, principalmente sobre el grupo Coli-tifo-disentérico.

Si las bacterias son separadas del cultivo que contiene sulfamidado y colocadas en un nuevo medio, readquieren su vitalidad. Este fenómeno es de utilidad práctica porque indica que la bacteriostasis sólo se ejerce mientras el germen está en contacto con el medicamento. En muchas enfermedades producidas por microorganismos sensibles a los sulfamidados puede producirse la remisión por efecto de estas drogas, pero eso no siempre indica curación porque los gérmenes pueden refugiarse en ciertos reductos y readquirir su virulencia cuando se suprime la droga.

En general, los sulfamidados sólo ejercen efecto bacteriostático, precisándose de los mecanismos de defensa celulares y humorales del organismo para conseguir la erradicación de la infección. Tampoco modifican la producción de anticuerpos ni la actividad fagocitaria, lo que les permite sumar su acción a la de los mecanismos normales de defensa del organismo. Sin embargo, en algunas condiciones pueden actuar como bactericidas; por ejemplo, a altas concentraciones en la orina, que es un medio inadecuado para la multiplicación bacteriana, pueden provocar la muerte de ciertos gérmenes causantes de infecciones urinarias.

Los sulfamidados carecen de acción bacteriostática sobre ultravirus, estreptococos anaerobios, bacilo diftérico, bacilo de Koch, virus del resfriado, treponema, rickettsias, hematozoario y hongos.

Mecanismo de acción. — Parece que estas drogas ejercen su acción bacteriostática compitiendo con ciertas substancias esenciales para la multiplicación bacteriana.

Según Woods, algún sistema enzimático de las bacterias precisa del ácido paraaminobenzoico para el crecimiento y proliferación. Por esta razón, los sulfamidados de constitución química parecida a dicha vitamina, la reemplazan en el sistema enzimático en referencia, inhibiendo su actividad y, en consecuencia, el desarrollo y multiplicación bacterianos. Sin embargo, hechos experimentales demuestran que esta teoría no es completamente satisfactoria. De otro lado, es posible que los sulfamidados actúen en alguna forma sobre los sistemas óxidorreductores de las bacterias que inhiben.

Sulfamido-resistencia. — En contacto prolongado con las sulfamidas, las bacterias se hacen menos sensibles y aún invulnerables a su acción. En muchos casos la resistencia desarrollada frente a uno de los compuestos de esta serie se generaliza para todos los demás. Afortunadamente no existe resistencia cruzada con la penicilina u otros antibióticos.

Absorción, distribución y excreción. — Los sulfamidados de acción local, particularmente, no son absorbidos en la luz intestinal; en cambio, los de acción general sí lo son, y las variaciones en la rapidez de su absorción dependen de su solubilidad. De otro lado, su absorción es más fácil antes de los alimentos, y el citrato o bicarbonato de sodio, así como otras substancias alcalinas la aceleran, mientras que los ácidos la retardan.

El tipo de compuesto sulfamidado influye, desde luego, en la absorción de estos productos; así, la sulfamerazina es absorbida más rápidamente que la sulfadiazina, por lo que a igualdad de dosis con la primera droga se obtiene el doble de concentración en la sangre. Además, debido a que se elimina más lentamente, permite que se le emplee no sólo en dosis menores sino también a intervalos mayores.

Las concentraciones sanguíneas óptimas en las infecciones graves son de 10 a 12 mg.%; en las infecciones leves, bastan de 4 a 6 mg.%.

Los sulfamidados que se absorben se encuentran en el plasma parcialmente ligados a las seroproteínas y se distribuyen en los tejidos y líquidos orgánicos. Difunden fácilmente a través de la placenta y pasan a los exudados y trasudados, donde alcanzan concentraciones correspondientes al 75 ó 95% de las existentes en la sangre. El sulfamidado que mejor atraviesa la barrera meníngea es la sulfadiazina. La mayoría de los sulfamidados son acetilados en el organismo, y el producto resultante carece de actividad terapéutica y a la vez

es menos soluble que el producto original, por lo que precipita con mayor facilidad en los riñones. La mayor cantidad del sulfamidado absorbido es eliminada por la orina, y en muy pequeña proporción por las heces, bilis, leche, etc. Los no absorbibles, a la inversa, son casi totalmente eliminados con las heces. La droga absorbida puede ser detectada en la orina a los treinta minutos de su ingestión. Los sulfamidados no ligados a las proteínas se excretan principalmente por los riñones. El aumento de la diuresis y la ingestión de citrato o de bicarbonato de sodio, al alcalinizar la orina, intensifican la excreción de estas drogas e impiden la precipitación de los productos de su metabolismo.

Estas drogas son metabolizadas oxidándose o conjugándose principalmente en el hígado con el ácido acético o glucorónico. Como resultado de este metabolismo, aparecen productos hidrosolubles que pueden precipitar en las vías urinarias, formando urolitos. Como ya hemos dicho, este inconveniente se evita, en parte, manteniendo la orina alcalina durante la administración de estas drogas, e igualmente manteniendo la diuresis por encima de 1500 cc. al día.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — El uso de los sulfamidados ha disminuído notablemente con el advenimiento de la penicilina y otros antibióticos. En la actualidad, su empleo sólo se justifica cuando es de esperar que produzcan un efecto terapéutico igual o superior al de otros agentes quimioterápicos.

Sus usos más comunes son los siguientes: a) en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario causadas por microorganismos como la E. Coli, A. Aerogens, Salmonella, Shiguella, Stafilococo, etc. La dosis total diaria varía entre 3 a 4 gramos de sulfadiazina, sulfamerazina, sulfamethazina o de la mezcla de estos sulfamidados. Debe administrarse no menos de dos litros de agua al día para asegurar una buena diuresis. Generalmente se obtienen buenos resultados al segundo o tercer día de tratamiento. A dosis altas no sólo actúan como bacteriostáticos sino también como bactericidas en la orina. Tienen la ventaja sobre el ácido mandélico de ser activos indiferentemente del pH urinario y no producir disturbios del balance ácido-básico; b) en el tratamiento de infecciones producidas por estreptococo hemolítico beta, tales como neumonía, meningitis, empiema, erisipela, sepsis puerperal, septicemia, etc., pero en la mayoría de estos procesos se obtienen mejores resultados con la penicilina u otros antibióticos; sin embargo, en las meningitis, endocarditis y neumonías por estreptococo y neumococo, la combinación de sulfadiazina y penicilina es la que mejores efectos produce. En oposición, la actividad de los sulfamidados es escasa contra el estreptococo hemolítico alfa, y nula contra el estreptococo anaeróbico; c) los sulfamidados son activos en gran número de infecciones producidas por el estafilococo. No obstante de que estas drogas han sido desplazadas por la penicilina, cumplen un papel de gran importancia en casos graves o en aquéllos producidos por estafilococo resistente a dicho antibiótico. En tales casos, se recomienda mantener prolongadamente concentraciones sanguíneas de sulfadiazina de 15 a 20 mg.%; d) el meningococo es altamente sensible a los sulfamidados, por lo cual estos productos son de gran utilidad en el tratamiento de infecciones meningocócicas. La sulfadiazina y la sulfamerazina son las drogas de elección, debido a la facilidad con que llegan al líquido céfalorraquídeo. Si no basta con estas drogas, debe inyectarse penicilina, tanto por vía intrarraquídea como intramuscular o endovenosa; e) la sulfamerazina y la sulfadiazina han sido las drogas de elección en el tratamiento de infecciones a neumococo tales como neumonía, meningitis, peritonitis, endocarditis, etc.; pero, debido a que la penicilina tiene mayor efecto y menor toxicidad es reco-

mendable asociarla a estas drogas en el tratamiento de tales enfermedades; f) el tratamiento de las infecciones gonocócicas, y en particular de la gonorrea, sufrió un cambio revolucionario con el empleo de los sulfamidados; sin embargo, a los pocos años los resultados que se conseguían fueron muy escasos, debido al desarrollo de resistencia en muchas cepas de gonococo. Es este el motivo principal de que ya casi no se les emplee en el tratamiento de las gonococias y que hayan sido substituídos principalmente por la penicilina; g) los sulfamidados como la sulfaguanidina y sulfasuxidina son efectivos en el tratamiento de los procesos intestinales producidos por shiguella. Aun en estos casos es conveniente el empleo simultáneo de sulfamidados absorbibles como la sulfadiazina porque no sólo es preciso que actúe sobre los gérmenes en la luz intestinal sino también sobre los que invaden la pared del intestino y ganglios correspondientes; de otro modo, son frecuentes las recidivas; h) finalmente, en otras infecciones como el tracoma y las producidas por el V. Cholerae, la sulfadiazina es la droga de elección. Además, es sinergista importante de la estreptomicina en el tratamiento de la peste. También ejerce efecto, aunque moderado, en el linfogranuloma venéreo.

En el chancro blando, los sulfamidados tienen una actividad casi igual a la del cloramfenicol y tetraciclinas, y en la actinomicosis, sólo son superados por la penicilina. Con la combinación sulfadiazina-estreptomicina se han obtenido excelentes resultados en la brucelosis; sin embargo, mejores resultados se obtienen con el empleo exclusivo de tetraciclinas o del cloramfenicol.

TOXICIDAD. — Los sulfamidados son drogas que en mayor o menor grado producen fenómenos tóxicos, lo que ha reducido notablemente su empleo en Terapéutica y, en muchos casos, da lugar a su substitución por antibióticos. Las reacciones tóxicas que producen varían con el sulfamidado que se emplee. Ya hemos dicho que la sulfanilamida, la sulfapiridina y el sulfatiazol producen con mayor frecuencia reacciones violentas, por lo que no se usan actualmente; mientras que la sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina y, en particular, los sulfamidados no absorbibles producen reacciones tóxicas menos severas y frecuentes.

La laxitud, anorexia, náusea y vómitos eran complicaciones comunes cuando se empleaban sulfamidados como sulfatiazol, sulfanilamida y, en particular, sulfapiridina.

Aunque con menos frecuencia, varios días o semanas después de iniciado el tratamiento aparecen dermatitis, por lo general de tipo morbiliforme, pero que también pueden ser de tipo urticaria, edema angioneurótico, dermatitis erisipeloide, purpúrica, etc.

En algunos pacientes, producen reacciones tóxicas graves sobre el sistema hematopoyético, tales como anemia hemolítica, leucopenia y aún agranulocitosis (trombocitopenia con menos frecuencia), por lo que es conveniente el periódico control sanguíneo para suspender la medicación oportunamente.

Alrededor del 5% de los pacientes en tratamiento con sulfanilamida o sulfatiazol, y el 1 a 2% de los que reciben sulfadiazina, presentan fiebre después de algunos días de tratamiento. Se desconoce la causa de esta reacción febril, pero parece ser un fenómeno de sensibilización a la droga. Tal fenómeno plantea al médico la necesidad de distinguir entre la reacción febril provocada por los sulfamidados y la fiebre propia de la enfermedad. En algunos casos va acompañada de escalofríos, cefalea y malestar general. Una reacción tóxica de este tipo impone la necesidad de suprimir la sulfamidoterapia.

Otro fenómeno tóxico, que puede inclusive dar lugar a la oclusión de los túbulos renales, es la precipitación de los sulfamidados en forma de cristales de sus componentes acetilados: precipitación que es más frecuente fuera del riñón, en los cálices, pelvis, uréteres o vejiga. La irritación u obstrucción que producen puede dar lugar a hematuria, albuminuria, cilindruria, oliguria, azotemia y aún muerte del paciente. Este fenómeno es más frecuente con el sulfatiazol y sulfapiridina que con la sulfadiazina y sulfamerazina.

De otro lado, la solubilidad de un sulfamidado no es modificada por la presencia de otros sulfamidados. Es decir que es posible saturar una solución con una sulfonamida y todavía disolver en la misma solución, uno o más compuestos de este tipo, hasta el límite de su solubilidad individual. En otras palabras, cada componente de esta mezcla se comporta como si se encontrara solo en la solución, sin influir sobre la solubilidad de los otros. Este principio es válido ya sea que los sulfamidados se encuentren en su estado natural o acetilados, hecho que tiene gran importancia práctica porque mediante el empleo simultáneo de cantidades pequeñas de varias sulfas se consigue reducir el peligro de su precipitación y al mismo tiempo se obtiene la suma de sus efectos terapéuticos. Existen varias asociaciones de este tipo, siendo la más común la de sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina. Como ya hemos indicado, las complicaciones renales disminuyen también alcalinizando la orina y aumentando su volumen de excreción.

Dosis. — En el empleo terapéutico de los sulfamidados, lo importante es mantener en forma constante concentraciones adecuadas de estas drogas en la sangre, lo cual varía hasta cierto punto con la rapidez de absorción y excreción, grado de acetilación y condiciones individuales. En términos generales, es conveniente mantener concentraciones sanguíneas de 8 a 10 miligramos por ciento, que en casos severos deben ascender a 15 miligramos por ciento.

Cuando se usa la sulfadiazina y sulfamerazina en las infecciones odinarias, es conveniente iniciar el tratamiento con dosis de 3 a 4 gramos seguidas de un gramo cada 4 a 6 horas. Es recomendable continuar el tratamiento día y noche para evitar descensos apreciables en la concentración sanguínea. Igualmente, para disminuir la precipitación urinaria de los productos acetilados se debe dar de 2 a 3 gramos de bicarbonato de sodio con cada toma de sulfamidados.

Los sulfamidados no absorbibles deben ser administrados en dosis mayores. Cuando se emplea la sulfaguanidina se debe dar 0.05 gr. por kilo de peso cada 4 horas, día y noche. Con la sulfasuxidina se emplea al inicio 0.25 gr. por kilo de peso y se continúa con 0.05 gr. por kilo, cada cuatro horas. Sin embargo, en nuestro medio, las dosis que se usan en las infecciones intestinales más comunes del adulto son 2 gramos al inicio y un gramo cada cuatro horas, no sobrepasándose la dosis de 10 a 12 gramos en 24 horas.

Con el objeto de evitar recidivas, es importante mantener la administración de la droga por un período prudencial, aún después de que desaparecen los síntomas de la enfermedad.

REFERENCIAS

BENHAMOU, ED., DESTAING, F et A. SORREL. Les thérapeutiques antibiotiques des maladies infectieuses. Masson & Cie., Paris, 1950.

BEYER, K.H., PETERS, L., PATCH, E.A. and H.F. RUSSO. The renal elimination of sulfamerazine, sulfamethazine, sulfadiazine and sulfathiazole by the dog. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 82, 239, 1944.

BRICKHOUSE, R.L., LEPPER, M.H., STONE, T.E. and H.F. DOWLING. The treatment of pneumonia and other infections with a soluble sulfonamide, gantrisin (NV-1445; 3,4-dimethyl-s-sulfanil-amido-isoxazole). Am. Journ. Med. Scien., 218, 133, 1949.

BUTTLE, G.A.H.. GRAY W.H. and D. STEPHENSON. Protection of mice against streptococal and other infections by p-amino-benzenesulphonamide and related substances. Lancet, 1, 1286, 1936.

FINLAND, M., SPRING, W.C., Jr. and F.C. LOWELL. Immunological studies on patients with pneumococcic pneumonia treated with sulfapyridine. Journ. Clin. Invest., 19, 179, 1940.

GILLIGAN, D.R. Blood levels of sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfamethazine in relation to binding in the plasma. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 79, 320, 1943.

HARTMAN, T.L. and L. WEINSTEIN. The problem of sulfonamide-resistant hemolytic streptococci. New England Journ. Med., 238, 560, 1948.

LEHR, D. Inhibition of drug precipitation in the urinary tract by the use of sulfonamide mixtures. I. Sulfathiazole-sulfadiazine mixture. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 58, 11, 1945.

LEHR, D. Choice of sulfonamides for mixture therapy. Brit. Med. Journ. 2, 601, 1950.

MATTIS, P.A., BENSON, W.M. and E.S. KOELLE. Toxicological studies of phthalylsulfathiazole. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 81, 116, 1944.

SCHWARTZ, L., FLIPPIN, H.F., REINHOLD, J.G. and A.H. DOMM. The effect of alkali on crystalluria from sulfathiazole and sulfadiazine. J.A.M.A., 117, 514, 1941.

SELBIE, F.R. The inhibition of the action of sulfanilamide in mice by p-aminobenzoic acid. Brit. Journ. Exp. Path., 21, 90, 1940.

SVEC, F.A., RHOADS, P.S. and J.H. ROHR. A new sulfonamide (gantrisin). Studies on solubility, absorption and excretion. Arch. Int. Med., 85, 83, 1950.

VILTER, C.F. and M.A. BLANKENHORN. The toxic reactions of the newer sulfonamides. J.A.M.A., 126, 691, 1944.

CAPITULO XXVII

ANTIBIOTICOS

En general, la palabra "antibiótico" se refiere a cualquier substancia que se opone a la vida, pero en Medicina tiene un sentido más restringido. Según Waskman "un antibiótico es una substancia química producida por microorganismos, que está provista de capacidad de inhibir el crecimiento y aun destruir bacterias y otros microorganismos, en soluciones diluídas". Esta definición no ha tenido aceptación universal. Benedict y Langlykke dan al término "antibiótico" un significado más amplio; según ellos, "es un compuesto químico derivado o producido por organismos vivientes, que es capaz, en pequeñas concentraciones, de inhibir los procesos vitales de microorganismos". La diferencia principal entre ambas definiciones, estriba en que esta última permite la inclusión de substancias producidas por cualquier clase de organismo, sean microbianos, animales o vegetales. Además, existen antibióticos como el cloramfenicol que, aunque aislado originalmente de los cultivos de un microorganismo, en la actualidad se le prepara sintéticamente en gran escala.

Se ha descrito un gran número de antibióticos obtenidos de diferentes fuentes, pero son relativamente pocos los que tienen importancia terapéutica. Los usados en Medicina son derivados del metabolismo de actynomices, bacterias y hongos. Se les ha obtenido también a partir de secreciones corporales y de plantas, pero sin ventajas terapéuticas.

El fenómeno de antibiosis fue descrito por primera vez por Pasteur y Jovet, quienes en 1877 observaron la destrucción de cultivos de bacilo anthracis mediante la contaminación con microorganismos del aire, pero sólo en 1929, en que Fleming descubrió la penicilina, se dió importancia al fenómeno y a sus posibilidades terapéuticas.

PENICILINA

El descubrimiento de la penicilina y su introducción en la terapéutica es considerado como "la más grande contribución de la Medicina del Siglo XX".

Al aislar la penicilina, no sólo se ha obtenido un potente agente quimioterápico sino, y esto es quizás más importante, se ha abierto un nuevo horizonte a la terapéutica. Desde entonces se suceden los descubrimientos de nuevos antibióticos y se ha ampliado enormemente el espectro microbiano sobre el que se puede actuar exitosamente con estas drogas.

En 1929, Sir Alexander Fleming, al examinar algunas placas de agar sembradas con estafilococo y que accidentalmente habían sido contaminadas con *Penicillium notatum,* encontró que alrededor de las colonias de este hongo se inhibía el desarrollo del es-

tafilococo. En vista de ello, preparó un cultivo de *Penicillium* en un medio artificial y ensayó la actividad del caldo en que había desarrollado este microorganismo, sobre cultivos de estafilococo, estreptococo, gonococo y neumococo, encontrando que inhibía el desarrollo de tales gérmenes. Por proceder del *Penicillium notatum*, Fleming llamó penicilina a esta substancia, de la que consiguió preparar una pequeña cantidad, aunque en forma impura, y lanzó la sugerencia de que "puede ser un antiséptico efectivo mediante su aplicación local o la inyección en las áreas infectadas por microorganismos sensibles a su acción".

Durante algunos años, no se concedió debida importancia a este descubrimiento, pero teniéndose en cuenta que la penicilina es inefectiva contra el desarrollo del *Hemophillus influenza*, sólo se le usó en los cultivos de este germen para impedir su contaminación. En 1932, Clutterbuck, Lovel y Raistrick intentaron purificar la penicilina, pero alcanzaron muy pobres resultados, quedando el problema prácticamente abandonado hasta 1938 en que Florey y coloboradores empezaron a estudiar sus posibilidades de aplicación en la clínica.

Al venir la segunda guerra mundial, las Naciones Aliadas consideraron entre los problemas de preferente atención, la búsqueda de nuevas y mejores drogas que los sulfamidados para el tratamiento de los heridos; y en 1941, el Consejo Nacional de Investigaciones de los Estados Unidos colocó a la cabeza de los programas de investigación de guerra, el problema de las hormonas córticosuprarrenales, antimaláricos y penicilina. El éxito no se hizo esperar porque desde 1938, como ya hemos dicho, Sir Howard Florey y Ernest Chain, de la Universidad de Oxford, estaban investigando la potencia quimioterápica de la lisozima, enzima que tiene la propiedad de destruir las bacterias in vitro, pero que in vivo no produce buenos resultados. Esto los indujo a examinar otras substancias de comportamiento semejante y dirigieron su atención a la penicilina.

Como la raza de penicillium estudiada por Fleming no rendía mucha penicilina, Florey, con la ayuda de Heatley, pudo desarrollar un método de crecimiento del hongo en la superficie de medios sintéticos simples, en vasijas planas de vidrio, con capacidad para un litro del medio de cultivo. El flúido que contenía la penicilina fue retirado después de 7 u 8 días y reemplazado por medio nuevo, tomándose la precaución de evitar la contaminación durante estos procedimientos. Con ello logró obtener cantidades suficientes de penicilina para emprender un estudio clínico. El primer paciente fue tratado a principios de 1941, pero poco después estos investigadores comprendieron que si se deseaba obtener cantidades suficientes de la droga para su ensayo en mayor escala y para emprender el estudio de su composición química, era preciso la intervención de instituciones económicamente poderosas. A fines del mismo año Florey y Heatley viajaron a EE. UU. y expusieron el problema al director de la Northern Regional Research Laboratories de Peoria, Illinois, así como a varias firmas comerciales. En Peoria el problema fue tomado por Coghilly y Moyer, quienes en el curso de los dos años siguientes realizaron progresos en el proceso de fermentación, dando como resultado un incremento 100 veces mayor en el rendimiento de producción. Mientras tanto, ya otras firmas americanas e inglesas se encontraban trabajando en el problema. En los Estados Unidos la producción fue intensificada por el Comité de Investigaciones Médicas de la Oficina de Desarollo e Investigación Científica. A mediados de 1943, la producción en ambos países sobrepasaba cien millones de unidades al mes. Poco después, la producción se intensificó notablemente mediante los tres descubrimientos siguientes: 1) el hallazgo de nuevas cepas de penicillium de mayor rendimiento que la cepa original de Fleming; 2) el descubrimiento de que agregando al medio

de cultivo el llamado "Corn-steep-liquor"* se incrementa el rendimiento, y 3) que el hongo puede desarrollar en cultivos de inmersión.

El método de desarrollo del hongo por inmersión realmente revolucionó la producción de penicilina, porque en vez de aislar este antibiótico de los cultivos de penicillium en cientos de miles de pequeñas vasijas, con las dificultades que es de imaginarse, se pudo usar grandes tanques de 50,000 y aún más galones de capacidad, lo que simplificó la labor, aumentó la producción y redujo el costo.

A la cepa de penicillium criginalmente aislada por Fleming y que producía solamente dos unidades por milímetro de superficie cuando desarrollaba en el medio de Czapek-Dox, se le dió el nombre de N.R.R.L. 824 en el Northern Regional Research Laboratory de Peoria, donde además, aislaron una variante de esta raza que producía un rendimiento mayor y a la que denominaron N.R. R.L. 1249. Continuando con el proceso de selección obtuvieron la variante N.R.R.L. 1249 B_{21}, de mayor rendimiento. Las distintas entidades abocadas a este problema, examinaron cepas procedentes del suelo y de muchos otros materiales llevados del mundo entero, pero el N.R.R.L. tuvo el éxito de aislar la variante N.R.R. L. 832, que produce mayor rendimiento en cultivos de inmersión, el N.R.R.L. 1950, que da mayor rendimiento en cultivos de superficie, y la especie P. chrysogenum N.R.R.L. 1951, de la cual se aisló la N.R.R.L. 1951 B_{25}, que da mayor rendimiento con ambos métodos de cultivo, particularmente con los de inmersión. Resulta curioso que aunque se examinaron materiales llevados de todas partes del mundo, fue de un pedazo de queso y de un melón descompuesto, adquiridos en un mercado del mismo Peoria, de donde se obtuvieron las dos mejores cepas de *Penicillium*, es decir, la N.R.R.L. 1950 y la 1951. Esta última variedad ha sido sometida a los rayos X con lo que se ha obtenido una mutante (X 1612), que actualmente es usada extensamente en la preparación industrial de penicilina.

* El Corn-steep-liquor es un producto colateral de la industria del almidón, que se obtiene por condensación de las soluciones diluídas en que se ha macerado el maíz. Con la adición de esta substancia al medio de Czapeck-Dox, el rendimiento de penicilina aumenta de 10 a más de 60 unidades por centímetro cúbico, y es igualmente efectiva en los métodos de cultivo por inmersión.

Isómeros de la penicilina

La obtención de la penicilina se hace a partir de los cultivos del hongo, aunque también es posible prepararla sintéticamente.

Existen varios isómeros de la penicilina, siendo los más importantes las formas F, G, K, X, V y Dihidro-F, pero sus acciones son fundamentalmente las mismas, teniendo sólo diferencias de grado; así, la penicilina V es fácilmente absorbida en el tracto intestinal porque es resistente y muy poco soluble en medio ácido, la forma X es más activa contra el gonococo, mientras que la G lo es contra el treponema pálido. Las sales sódicas y cálcicas de la penicilina son las más frecuentemente usadas en Medicina.

Standardización

La actividad de la penicilina es referida en unidades biológicas. Primitivamente se usó la llamada "Unidad Oxford", que después ha sido substituída por la "Unidad Internacional". Una unidad internacional es la cantidad de pe-

nicilina capaz de formar una zona de inhibición de 24 mm. de diámetro en una placa de agar inoculada con una cepa de "Staphilococus aureus". Un miligramo de sal sódica de penicilina equivale a 1667 unidades internacionales.

Actividad biológica

Aunque la Terapéutica se ha enriquecido con nuevos y potentes antibióticos, la penicilina, pese a sus limitaciones, sigue ocupando una posición preeminente. Es altamente selectiva sobre muchos gérmenes grampositivos, aerobios y anaerobios, pero inefectiva contra los gramnegativos y ácido-resistentes. Algo más, el hecho de que in vitro un germen sea susceptible a la penicilina no significa necesariamente que una infección producida por él sea exitosamente tratada in vivo. La difteria, por ejemplo, no puede ser tratada exclusivamente con penicilina, pese a que esta droga es activa in vitro contra el "Corynebacterium difteriae".

Al igual que con otros agentes quimioterápicos, el grado de susceptibilidad de las diferentes razas de gérmenes sensibles a la penicilina varía enormemente. Por ejemplo, algunas razas de Staphilococus aureus son inhibidas por concentraciones tan bajas de penicilina como 0.002 unidades por centímetro cúbico, mientras que otras requieren 1000 u. por cc.

En la tabla correspondiente aparecen ordenados los microorganismos susceptibles in vitro a concentraciones de una unidad o menos de penicilina por centímetro cúbico. Los que aparecen entre paréntesis ocupan una posición límite. Este hecho, como es fácil de deducir, tienen gran importancia práctica. En general, los organismos más susceptibles son inhibidos por concentraciones que varían entre 0.02 y 0.2 unidades por centímetro cúbico. El nivel óptimo in vivo parece ser 2 a 20 veces mayor que in vitro, por lo cual es conveniente mantener niveles sanguíneos variables entre 0.1 y 1 unidad por cc.

Acción

La penicilina tiene efecto bacteriostático (inhibiendo el desarrollo y reproducción de los gérmenes), o bacteriolítico (provocando su destrucción), según la dosis y tiempo de contacto.

Gadner fue el primero en describir cambios morfológicos en las bacterias expuestas a bajas concentraciones de penicilina. Este fenómeno ha sido confirmado después por muchos investigadores. En los cocos da lugar a formas abultadas, y en los bacilos a formas con largos filamentos, por lo que dedujo dicho investigador que la penicilina, en alguna forma interfiere la división celular. Recientemente se ha sugerido que esta interferencia se relaciona con el citoplasma más bien que con la división nuclear.

En ciertas condiciones se puede producir lisis bacteriana, pero este fenómeno varía mucho con la especie de microorganismo. De acuerdo con Todd, los microorganismos son primeramente muertos por la penicilina y después autolisados por las enzimas que ellos mismos liberan. Las bacterias cuya producción de autolisinas es pobre o nula, mueren pero no son lisadas.

Aun no ha sido adecuadamente explicado el mecanismo por el que la penicilina inhibe el crecimiento bacteriano, pero se conocen varias reacciones bioquímicas de las bacterias que resultan afectadas por esta droga.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE LA PENICILINA

Organismos sensibles a la Penicilina

Stafilococo

Streptococus dysgalactiae, pyogenes y viridans

Diplococus pneumoniae

Neisseria gonorreae y meningitidis

(Hemophillus influenza y pertussis)

Hemophillus ducreyi

Corynebacterium difteriae

Bacillus anthracis y subtilis

Clostridium botulinum, tetani y welchii

Fusiformis fusiformis

Actynomices bovis y muris

Bartonella bacilliformis

(Rickettsia prowaseki y tiphy)

Treponema pallidum, carateum, recurrentis y pertenue

Spirillum minus

Leptospira icterohemorragiae

Virus de la psitacosis

Virus del linfogranuloma inguinal

Organismos resistentes a la Penicilina

Streptococus faecalis

Pasteurella pestis

Brucella spp.

Salmonella spp.

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Aerobacter aerogenes

Shiguella spp.

Proteus spp.

Pseudomona pyocynaea

Vibrio cholerae

Mycobacterium tuberculosis

Todas las especies de hongos y levaduras

Influenza y muchos otros virus

Trypanosoma spp.

Trichomona spp.

Leishmania donovani

Entamoeba histolytica

Plasmodium spp.

Resistencia

En el curso de un tratamiento con penicilina es frecuente que se presente el fenómeno de resistencia bacteriana. Gérmenes que al principio eran sensibles a esta droga, terminan por perder la susceptibilidad y hacerse resistentes; fenómeno que no está del todo esclarecido. Puede tratarse de una capacidad adquirida por el germen, como puede tratarse del desarrollo de razas que desde el principio fueron resistentes a la droga. La resistencia aparece con mayor facilidad cuando se usan concentraciones bajas de droga, de allí la importancia de emplear dosis altas desde el inicio del tratamiento.

Penicilinasa. — La penicilinasa es una enzima bacteriana que antagoniza específicamente el efecto antimicrobiano de la penicilina. Es producida por muchos gérmenes grampositivos y gramnegativos. Muchas cepas de E. Coli producen penicilinasa. A ellos se debe la facilidad con que la penicilina es destruída en el colon.

Absorción y excreción

La rapidez de absorción y eliminación de la penicilina depende de la vía y forma de administración.

Por vía endovenosa se consiguen de inmediato altos niveles en la sangre, pero según la dosis usada, casi desaparece por completo entre los 30 y los 120 minutos de la inyección.

En solución acuosa y por vía intramuscular, las concentraciones máximas aparecen a los 10 ó 15 minutos, pero su eliminación completa se produce a las 3 ó 4 horas de la inyección. Cien mil unidades producen una máxima concentración en la sangre que se aproxima a 5 unidades por cc. a los 15 minutos de su aplicación, pero esta concentración cae a una unidad por centímetro cúbico después de 1 a 2 horas, mientras que 500,000 unidades dan una máxima concentración de 25 unidades por centímetro cúbico, la cual decrece a una unidad por centímetro cúbico a las 6 horas y, 0.05 de unidad a las 12 horas.

Por vía oral, debido a que las formas F, G, K y X son en gran parte destruídas por los jugos digestivos, se requieren dosis 4 a 5 veces mayores que las usadas por vía parenteral. La absorción puede ser mejorada, aunque no completamente, mediante la previa administración de antiácidos como el bicarbonato de sodio, lo cual demuestra que el HCl del jugo gástrico es en gran parte responsable de la destrucción de la penicilina. Sin embargo, la penicilina V, que se diferencia de la G porque contiene en su fórmula un grupo fenoximetilo en lugar del bencilo, es mucho más resistente a la acción del jugo gástrico y mejor absorbida en el tracto intestinal, por lo que se le administra por vía oral. Su espectro antimicrobiano es igual al de la penicilina G. La dosis de penicilina V por vía oral en el tratamiento do infecciones moderadas es de 125 mg. (200,000 unidades) tres o cuatro veces al día. En casos graves debe empezarse con 500,000 unidades y seguir administrando 200,000 cada cuatro horas.

La penicilina también puede ser administrada localmente en el tratamiento de heridas, quemaduras, afecciones de la boca y garganta, etc., ya sea en forma de polvos, soluciones, cremas, caramelos, aerosol, etc.

El descenso rápido de las concentraciones sanguíneas de penicilina se debe a su acelerada eliminación por el riñón, pudiéndose recobrar en la orina entre el 50 y el 80% de la dosis administrada. El % del total es eliminado por excreción tubular, y el 20% restante, por filtración glomerular.

DISTRIBUCIÓN

La penicilina es ampliamente distribuída en todo el organismo, pero su concentración en los diferentes tejidos y flúidos varía notablemente. Las meninges sanas sólo dejan pasar muy pequeñas cantidades al líquido céfalorraquídeo, incrementándose el pasaje con la inflamación. En relación con esta disparidad de la difusión de la penicilina, la concentración en el plasma es cuatro veces mayor que en los demás tejidos del organismo considerados en su totalidad. El dietilaminoetanol éster de penicilina (Estopén) se concentra selectivamente en los pulmones y es particularmente útil en el tratamiento de las infecciones pulmonares.

MEDIOS DE PROLONGAR EL EFECTO DE LA PENICILINA

La rapidez con que la penicilina es eliminada constituye un inconveniente para mantener concentraciones adecuadas de esta droga en la sangre y obliga al médico a inyectarla repetidamente. Es por ello que casi desde su descubrimiento se viene buscando el medio más apropiado para prolongar sus efectos. Con este objeto, los esfuerzos han sido dirigidos en el sentido de retardar su absorción y su eliminación.

Parece, sin embargo, que no es necesario mantener altas concentraciones de penicilina en la sangre en forma permanente, porque los microorganismos susceptibles quedan biológicamente inactivos por varias horas después de su contacto con este antibiótico, lo que permite que inyecciones acuosas, cada 8 horas, de dosis altas puedan resultar tan efectivas como su administración continuada. Existen algunas evidencias de que parte del efecto terapéutico, en un tratamiento discontinuo, se debe a que la penicilina se acumula en los tejidos. De otro lado, dosis mucho mayores que las que producen concentraciones terapéuticas mínimas resultan más efectivas no porque destruyan las bacterias más rápidamente sino porque mantienen concentraciones bacteriostáticas en la sangre durante mayor tiempo.

A. Retardo de la eliminación. — Para retardar la eliminación urinaria de penicilina se ha recurrido a la administración de benzoato de sodio, ácido paramino-hipúrico, diodrasto o de caronamida. Con la administración oral de 3 gramos cada 4 horas de caronamida, el efecto de la inyección intramuscular de penicilina aumenta de 4 a 16 veces. Parece que la caronamida y los otros productos indicados retardan la excreción de penicilina al competir con ella por el pasaje a través de los túbuli renales. Después se ha encontrado que con la probenecida o benemida, a la dosis oral de 1 a 4 gramos al día, se obtienen resultados mucho mejores. Su mecanismo de acción es el mismo que el de las drogas que acabamos de mencionar.

B. Retardo de la absorción. — El otro medio de mantener prolongadamente concentraciones elevadas de penicilina en sangre, es mediante la absorción lenta de altas dosis de la droga.

Con tal objeto, al principio se usaron suspensiones de penicilina en una mezcla de difícil absorción, formada por aceite de maní y cera de abejas. Con la administración intramuscular de esta preparación se obtienen concentraciones adecuadas durante varias horas, pero su uso ha sido abandonado porque la inyección es un tanto dolorosa y, principalmente, porque a veces su absorción es incompleta dando lugar a procesos locales inflamatorios y aún sépticos.

Más tarde se ha conseguido preparar un complejo molecular entre la penicilina y la procaína, que tiene la ventaja de ser hidrosoluble, indoloro, de absorción completa aunque retardada, y que mantiene niveles convenientes de penicilina durante 24 horas o más. Este es probablemente el preparado que más se usa en la actualidad.

Después se ha conseguido una preparación a base de penicilina procaína suspendida en aceite con agregado de 2% de monoestearato de aluminio. La inyección intramuscular de 500,000 unidades de este producto puede mantener concentraciones útiles durante 48 horas o más. Por último, existe la "penicilina benzathrina G" (N,N'-dibenciletilenodiamina dipenicilina G) que es otra sal que se obtiene mediante la combinación de una molécula de N,N'-dibencil-etilenodiamina con una de penicilina G procaína y otra de penicilina G potásica, producto que se encuentra en el mercado con los nombres de Benzetacil 6-3-3, Bicillin, etc. y que aplicado por vía intramuscular puede mantener concentraciones efectivas durante una semana o más. Existen preparaciones de penicilina benzathrina G para uso oral.

Toxicidad

Desde los primeros ensayos con penicilina, aun cuando se usaban preparados impuros, se observó la escasa toxicidad de esta droga, tanto para los ani-

males como para los cultivos de tejidos. Se ha inyectado a ratones, hasta 2 gramos de penicilina G cristalizada, sin producir efectos nocivos. Los cuyes son menos resistentes. Una dosis de 40 mg. por kilo de peso les produce la muerte, debido a acción tóxica sobre los capilares y pequeñas venas. Las sales de sodio son menos tóxicas que las de amonio, calcio y potasio.

En general, la penicilina puede ser considerada entre las drogas de manejo menos peligroso. Se conocen varios casos humanos en que se ha inyectado sin efecto tóxico, intramuscular o endovenosamente, 10 gramos al día por un período de 16 días y 60 gramos diarios durante una semana. Por último, un paciente de endocarditis bacteriana subaguda recibió un promedio de 86 millones de unidades diarias (más o menos 50 gramos) durante 28 días, sin ningún efecto tóxico. Su casi nula toxicidad es una de las razones por las que la penicilina ha limitado enormemente la prescripción de sulfonamidas.

Los fenómenos tóxicos que se presentaron con los primeros preparados de penicilina fueron debidos a las impurezas que contenían. Sin embargo, existe un reducido porcentaje de personas en quienes puede producir reacciones alérgicas débiles como urticaria, edema angioneurótico, etc. que ceden a la administración de drogas antihistamínicas. En otros, la reacción es más severa, presentándose dermatitis eritematosa o exfoliativa, a veces acompañada de fiebre, dolor e hinchazón articular, mialgias, linfoadenopatía, etc. Naturalmente que la vía de administración, tipo de preparado y antecedentes alérgicos del paciente son factores íntimamente relacionados con la ocurrencia de estas reacciones. Además, en las personas que sufren de micosis cutáneas la penicilina puede exacerbar los síntomas.

La aplicación local de soluciones concentradas de penicilina sobre el neuroeje actúa irritativamente. Es por esto que cuando se le administra por vía intrarraquídea no se debe inyectar más de 10 a 20 cc. de la solución de 1000 unidades por centímetro cúbico y por vez. Igualmente, la repetida inyección endovenosa de soluciones concentradas puede producir tromboflebitis.

En el tratamiento de la sífilis, las primeras dosis, más aun si son altas, pueden despertar la reacción de Jarisch-Herxheimer, que es una agudización de los síntomas sifilíticos debida a la destrucción masiva de treponemas con gran liberación de sus toxinas. También se han registrado varios casos de reacción posterior al tratamiento con penicilina. Hasta algunas semanas después de terminada una cura con esta droga se puede presentar edema angioneurótico, escalofrío, fiebre, eritema multiforme y dolores articulares. Por último, se han registrado varios casos de muerte como consecuencia de la inyección de penicilina, accidente atribuíble a shock anafiláctico y probablemente a fenómenos de sensibilización a la procaína, en los preparados que llevan esta droga.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

La penicilina es seguramente el antibiótico más usado. Sus aplicaciones son múltiples. La dosis y esquema de tratamiento varían de acuerdo con la naturaleza y severidad de la infección. De ser posible, su aplicación debe estar precedida de exámenes bacteriológicos para determinar no sólo la naturaleza del germen causante de la enfermedad sino su grado de sensibilidad a esta droga, medida que es recomendable para todos los antibióticos.

Se le usa profilácticamente en todo tipo de heridas. Con este fin se le empleó mucho durante la última guerra. También se le usa, casi siempre con éxito, en el tratamiento de infecciones estafilocócicas como osteomielitis, neu-

monía, empiema, etc.; en la endocarditis bacteriana a dosis por encima de 20 millones de unidades al día durante 6 semanas o más (es necesario el uso simultáneo de anticoagulantes); en enfermedades producidas por estreptococo hemolítico; en la gonorrea a veces basta una sola inyección de 300,000 unidades de penicilina-procaína para producir la curación. (En estos casos es preciso recordar que la penicilina, a la vez que cura la gonorrea, si el sujeto simultáneamente ha contraído la sífilis puede enmascarar la aparición del chancro, y la sífilis seguir su evolución inadvertida). Es recomendable que todo caso de gonorrea tratado con penicilina sea observado por lo menos durante 6 meses, para despistar recidivas, y, si la gonorrea ha sido reciente, durante este período se deben hacer reacciones para el diagnóstico de lúes. La penicilina es la droga de elección para el tratamiento de infecciones neumocócicas como neumonía, empiema, absceso pulmonar, bacteriemia, meningitis, etc. Existen varios esquemas de tratamiento de estas enfermedades, con penicilina. En los casos no complicados de neumonía neumocócica, una simple inyección de un preparado de absorción retardada produce la curación, pero es preferible continuar el tratamiento durante cinco o seis días.

En la sífilis, casi siempre se consigue la curación con 1'000,000 de unidades al día, durante 10 a 15 días, o con la inyección de 600,000 unidades diarias de algún preparado de penicilina G, de absorción retardada, durante un período igual de tiempo. Algunos especialistas recomiendan la administración simultánea de preparados de bismuto y de arsénico. Todos los casos deben ser controlados durante los dos años siguientes. En la verruga peruana, la penicilina también es de gran importancia terapéutica, hecho demostrado desde los trabajos de Merino, Aldana y otros. Se le usa con éxito en la profilaxis de la oftalmia neonatorum aplicada localmente en forma de gotas de solución acuosa. A dosis elevadas es de gran importancia en el tratamiento de la peritonitis. También se le indica en la agranulocitosis, en los ataques de fiebre reumática y, profilácticamente, antes de las intervenciones quirúrgicas. La penicilina es activa en otras enfermedades producidas por espiroquetas como la angina de Vincent, en la enfermedad de Weil producida por la Leptospira icterohemorrágica, en la frambuesia tropical producida por el Treponema pertenue, en la pinta o carate producida por el Treponema carateum. En la peritonitis debida a invasión de neumococo o estreptococo se puede obtener éxito si se usan grandes dosis como 500,000 o un millón de unidades cada 2 ó 3 horas. También se le usa profilácticamente en Obstetricia para prevenir la sepsis puerperal.

ESTREPTOMICINA Y DIHIDROESTREPTOMICINA

El primero en obtener un antibiótico a partir de un actinomiceto fue Welsh quien en 1937 aisló la actinomicetina. Poco después, en 1949, Waskman y Woodruff aislaron dos antibióticos del Actinomyces antibioticus, llamados actinomicinas A y B. Este descubrimiento fue seguido por el aislamiento, por el mismo grupo de investigadores, de la estreptotricina en 1942 y estreptomicina en 1944.

Aparte de la penicilina y uno o dos antibióticos de origen bacteriano, de no mucha importancia, los antibióticos de uso clínico derivan del metabolismo de actinomycetos, que son microorganismos que se desarrollan comúnmente en el suelo en estrecha asociación con las plantas, y comprende los géneros Actinomyces, Nocardia, Streptomyces y Micromonospora que pueden ser considerados en lugar intermedio entre los hongos imperfectos y las bacterias. El

microorganismo productor de estreptomicina fue originalmente llamado "Actinomyces griseus", pero ahora se le conoce como "Streptomyces griseus". Este microorganismo es bastante inestable, dando lugar por mutación a variedades que no producen estreptomicina, lo que con frecuencia se observa en razas aisladas de su fuente natural.

La obtención comercial de estreptomicina se hace mediante el cultivo de inmersión, siguiendo el mismo principio usado en la elaboración de penicilina, aunque el medio de cultivo es bastante diferente.

Cuando la solución acuosa de estreptomicina es agitada con hidrógeno, en presencia de platino u otro catalizador, o cuando es reducida con alguna amalgama de aluminio, se convierte en dihidroestreptomicina.

Espectro bacteriano

El espectro bacteriano de la estreptomicina y de la dihidroestreptomicina es el mismo, pero difiere considerablemente del de la penicilina. La actividad de ambos tipos de antibióticos se complementa en muchos aspectos; así, mientras que la penicilina es más efectiva contra los gérmenes grampositivos, la estreptomicina lo es contra los gramnegativos. Pero la característica principal es el alto grado de actividad de la estreptomicina contra el micobacterium tuberculosis, de donde deriva su principal y más frecuente aplicación.

Toxicidad

Con el empleo de los primeros preparados de estreptomicina eran frecuentes las manifestaciones tóxicas debido a las impurezas que contenían. Con el uso actual de las sales purificadas, los fenómenos desagradables han sido reducidos notablemente; sin embargo, persisten algunos efectos de este orden que son inherentes a la droga, como su acción neurotóxica sobre el VIII par, afectando las funciones auditivas y particularmente las vestibulares. Cuando se usan dosis altas durante un tratamiento prolongado, se presenta vértigo, vómitos, sordera que puede ser irreversible. Además, puede producir irritación en el sitio de inyección, rash cutáneo, eosinofilia, fiebre, albuminuria, artralgias y malestar general.

A la inversa, la dihidroestreptomicina es más tóxica sobre las funciones auditivas que sobre las vestibulares, pero en la actualidad los fenómenos tóxicos no se presentan con la frecuencia de antes, debido a que en el tratamiento de la tuberculosis se ha reducido la dosis terapéutica de 3 gramos diarios que se usó inicialmente a un gramo al día, y aún a un gramo dos veces por semana; y en segundo término, a que se ha adoptado la combinación de esta droga con las sales del ácido paraaminosalicílico y con la hidrazida del ácido isonicotínico.

Existen en el mercado preparados que contienen 50% de estreptomicina y 50% de dihidroestreptomicina, con lo que se reduce notablemente la acción tóxica pero se mantiene intacta la potencia de cada una de estas drogas, cuyos efectos terapéuticos se suman.

Mecanismo de acción

La estreptomicina es bacteriostática a débiles concentraciones y bacteriolítica a concentraciones elevadas. Se supone que la estreptomicina actúa mediante la combinación de su grupo guanido con el ácido nucleico o con los

grupos thiol necesarios para la vida bacteriana. La estreptomicina, a diferencia de la penicilina, no modifica grandemente la estructura bacteriana, pero en el M. tuberculosis produce pérdida de su ácido-resistencia, aumento de las granulaciones y acortamiento de su cuerpo.

Absorción y eliminación

Para obtener efectos generales con la estreptomicina o con la dihidroestreptomicina es necesario que se les administre por vía parenteral, prefiriéndose la intramuscular. La administración oral sólo produce acción "in situ". Su absorción intestinal es extremadamente escasa y sólo trazas pueden ser detectadas en la sangre después de su administración oral. En realidad, la droga es eliminada casi completamente y sin modificaciones por las heces. Es por esto que la vía oral resulta de utilidad en el tratamiento de infecciones intestinales producidas por bacterias estreptomicino-sensibles, y para reducir la flora bacteriana antes de las intervenciones quirúrgicas intestinales. El setenta por ciento de la estreptomicina administrada parenteralmente es excretada inmodificada por la orina en el curso de 24 horas.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE LA ESTREPTOMICINA

Organismos sensibles	Organismos resistentes
(Staphilococus albus y aureus)	Streptococus fecalis, pyogenes y viridans
Diplococus pneumoniae	Clostridium spp.
Neisseria gonorreae y meningitidis	Todas las especies de hongos y levaduras
Haemophillus influenzae, pertussis y ducreyii	Rickettsia tsutsugamushi
Corynebacterium difteriae	Psitacosis (virus)
Bacillus Anthracis y subtilis	Treponema pálido y pertenue
Pasteurella pestis y tularensis	Entamoeba histolytica
Brucella spp.	Trichomona spp.
Salmonella tiphy y paratiphy	Trypanosoma spp.
Escherichia coli	
Klebsiella pneumoniae	
Aerobacter aerogenes	
Shiguella spp.	
Proteus spp.	
Pseudomona pyocyanea	
(Vibrio cholerae)	
Micobacterium tuberculosis	
Actinomyces bovis y muris	
(Rickettsia akari, tiphy y rickettsii)	
Virus del linfogranuloma inguinal	
Leptospira icterohemorrágica	

Es muy difícil el pasaje de la estreptomicina de la sangre al líquido céfalorraquídeo, por lo cual en el tratamiento de la meningitis y otros procesos infecciosos del neuroceje en que han fracasado otras vías de administración

de la estreptomicina se ha recurrido a la inyección intratecal o intracisternal, pero tal procedimiento cuenta con gran número de opositores.

Resistencia bacteriana

En el caso de la estreptomicina el fenómeno de resistencia bacteriana se desarrolla con más facilidad que con la penicilina. Este fenómeno se presenta no sólo en el bacilo tuberculoso sino también en los cocos grampositivos, especialmente el S. Aureus, Str. fecalis, etc. En el caso del bacilo tuberculoso su sensibilidad puede decrecer varios miles de veces en el curso de algunos días. Es por esto que muchos autores aconsejan el uso, desde el inicio del tratamiento, de dosis altas de droga que determinen concentraciones sanguíneas dos o cuatro veces mayores que las que actúan "in vitro".

El mecanismo de la resistencia a la estreptomicina, como a la de los otros antibióticos, es aún desconocido. Es probable que en una infección existan gérmenes de una misma especie pero de distinto grado de sensibilidad a la estreptomicina, de tal modo que al ponerse en contacto con esta droga, una gran parte de la población microbiana es destruída, mientras que una pequeña porción que no es afectada sigue desarrollándose. Es posible también que la estreptomicina induzca modificaciones bioquímicas en cierta proporción de gérmenes, lo que les permite soportar dosis crecientes del antibiótico y transmitir esta resistencia adquirida a las generaciones siguientes.

En el caso del M. tuberculosis la resistencia se desarrolla un tanto pausada e irregularmente, como era de esperar en un microorganismo de desarrollo lento. Los microorganismos con resistencia adquirida a la estreptomicina, no modifican su sensibilidad a la penicilina y viceversa. Sin embargo, presentan resistencia cruzada con la dihidroestreptomicina y en cierto grado con la estreptotricina, neomicina y algunos otros antibióticos.

Aplicaciones terapéuticas

Las aplicaciones más importantes de la estreptomicina corresponden al tratamiento de algunas formas de tuberculosis, particularmente a las de reciente evolución como infiltrados precoces, neumonía tuberculosa, formas laríngeas, tráqueobronquiales y miliares. Es menos efectiva en las lesiones granulomatosa, y casi nula en las formas fibrosas y cicatrizales. También es de utilidad en la miningitis tuberculosa y en las formas óseas, génitourinarias e intestinales.

Además se le emplea con éxito en infecciones urogenitales producidas por gérmenes del tipo Coli-Proteus, en shiguelosis y salmonelosis intestinales, en la verruga peruana, en el linfogranuloma inguinal y en la peste bubónica. Igualmente, es usada en infecciones respiratorias producidas por el bacilo de Friedlander, en meningitis por H. influenza, en peritonitis y bacteriemias por gérmenes gramnegativos o grampositivos.

Dosis

La dosis varía con la sensibilidad del germen causante de la enfermedad, con la severidad y localización del proceso y con la presencia de bacteriemia. En la mayoría de los tratamientos no tuberculosos y de corta duración se le administra a la dosis de 0.5 a 1.5 gramos cada 12 horas. En el tratamiento de la tuberculosis pulmonar generalmente se usan dosis de un gramo dos veces por semana, durante seis meses a un año.

NEOMICINA

La neomicina ha sido aislada en 1949 por Waksman y Lechevalier a partir de cultivos de "streptomyces fradiae". Su espectro bacteriano es más amplio que el de la penicilina, bacitracina y estreptomicina, y es efectiva contra una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos, actinomices y bacilos ácido-resistentes.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE LA NEOMICINA

Organismos sensibles	Organismos resistentes
Staphilococus aureus	Streptococus pyogenes, viridans y faecalis
Haemophyllus influenza y pertussis	Diplococus pneumoniae
Neisseria meningitidis	Neisseria gonorreae
(Corynebacterium difteriae)	Clostridium welchii y tetani
Bacillus anthracis y subtilis	Pseudomona pyoceanea
Pasteurella pestis y tularensis	Proteus spp.
Brucella abortus y melitensis	Levaduras y hongos
Salmonella typhi, schottmülleri y pollorum	Virus
Escherichia coli	Leishmania
Klebsiella pneumoniae	Trypanosoma spp.
Aerobacter aerogenes	Trichomonas
Shiguella dysenteriae y paradysenteriae	
Vibrio cholerae	
Mycobacterium tuberculosis	
Actynomyces bovis y muris	
Rickettsia akari	
Borrelia recurrentis	
Leptospira icterohemorragiae	
Entamoeba histolytica	

Viene siendo usada clínicamente en varias infecciones, aunque no en gran número de casos. Se le ha administrado a dosis variables entre 5,000 y 10,000 unidades cada 6 horas durante 3 a 9 días, demostrando ser de gran utilidad en las infecciones del tracto urinario. También se le ha ensayado con éxito en algunos casos de tuberculosis, habiendo dado mejores resultados en formas extrapulmonares, efectos menos favorables en las formas avanzadas y nulo en la meningitis; pero a la vez, en las investigaciones clínicas ha revelado acción tóxica sobre el riñón y el VIII par. Esto hace que la neomicina no sea usada en el tratamiento de la tuberculosis por vía parenteral, aunque su aplicación local es recomendable en las cistitis de esta etiología. En realidad, la neomicina es indicada principalmente para aplicación tópica y por su acción antibacteriana en la luz intestinal.

Desde que los "tests" in vitro han revelado que casi todos los gérmenes de las infecciones de la piel son susceptibles a la neomicina, existen preparados de este antibiótico en forma de lociones o ungüentos para aplicación local en las úlceras, heridas, dermatosis, quemaduras infectadas, pénfigo, forunculosis, otitis, conjuntivitis, etc. También se le emplea como antiséptico intestinal con resultados semejantes a los que se obtienen con la estreptomicina. Al igual

que esta droga, la neomicina es muy escasamente absorbida a lo que debe su pobre toxicidad cuando se emplea esta vía. El uso parenteral de la neomicina en las infecciones urinarias, debe realizarse bajo extrema vigilancia médica y sólo cuando han fracasado otros agentes.

La resistencia bacteriana se desarrolla con menos facilidad que con la estreptomicina. Parece que existe resistencia cruzada entre ambas drogas; por lo menos este fenómeno ha sido demostrado con el estreptococo hemolítico beta. La neomicina no es un producto homogéneo; en realidad, se trata de un complejo del que se han podido identificar tres componentes llamados neomicina A, B y C. Además el "Streptomyces fradiae" produce otro antibiótico: la *Fradicina*, una substancia que es inactiva contra las levaduras pero no así contra las bacterias.

CLORAMFENICOL

El cloramfenicol fue aislado en 1948 por un grupo de investigadores de los laboratorios Parke Davis, en colaboración con el profesor P.R. Burkholder de la Universidad de Yale, a partir del "Streptomyces venezuelae", microorganismo aislado de una muestra de tierra llevada de Venezuela. Este descubrimiento despertó gran interés debido a que se dió a conocer que pequeñas dosis curaban embriones de pollo infectados con varias rickettsias, virus de la influenza y psitacosis, y que dosis mayores curaban ratones infectados con tifus.

En la industria se le prepara en gran escala sintéticamente. La constitución química y métodos de síntesis fueron publicados en 1949.

Absorción y excreción

El cloramfenicol es rápidamente absorbido, metabolizado y excretado. Una dosis de 2 gramos por vía oral, produce en el hombre una concentración sanguínea de 20 a 45 microgramos por cc. después de dos horas de la ingestión. Niveles sanguíneos de 20 a 80 gamas por cc. se han obtenido dando una dosis inicial de 50 miligramos por kilo, seguida de dosis de 250 miligramos cada 2 a 4 horas. Es metabolizado principalmente en el hígado. El 90% de la dosis es excretada por el riñón en el curso de 24 horas, parte en forma de amino-diol y parte conjugada con el ácido glucorónico. El 10% restante es excretado inmodificado. El cloramfenicol libre es eliminado principalmente por filtración glomerular, y la parte conjugada por secreción tubular.

Se le puede administrar por vía rectal, lo que facilita su aplicación a los niños. En el hígado y riñones se le puede encontrar en altas concentraciones y en baja proporción en el cerebro y líquido céfalorraquídeo. Se difunde a través de la placenta, encontrándose niveles terapéuticos en la sangre fetal administrando a la madre dos gramos cada 4 horas. Hay actualmente preparados de cloramfenicol para inyección intramuscular (frasco de 1 y 2 gr.) para casos en que no se pueda utilizar la vía oral.

Toxicidad

En el curso del tratamiento con cloramfenicol pueden presentarse náuseas, vómitos y diarreas, por la acción irritativa de la droga sobre el tracto gastrointestinal. La diarrea es consecuencia de la exacerbación de la flora intestinal resistente a este antibiótico, especialmente de la Candida albicans. Se han registrado algunos casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia

aplástica. Es por esto que muchos autores aconsejan el empleo de este antibiótico sólo en el tratamiento de la tifoidea u otras severas enfermedades infecciosas por microorganismos sensibles a esta droga y que son resistentes a otros antibióticos y otras formas de terapia. En todo caso es recomendable el control hematológico periódico.

Espectro microbiano

Tiene un amplio espectro microbiano. Es de 7 a 36 veces más activa que la penicilina y 2 a 6 veces más activa que la estreptomicina contra muchas especies gramnegativas, pero no contra el M. tuberculosis y Clostridium. También es activa contra un gran número de rickettsias y virus.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO DEL CLORAMFENICOL

Organismos sensibles

(Staphilococus albus y aureus)
Streptococus faecalis, pyogenes y viridans
Neisseria gonorrea, meningitidis y catarralis
Haemophyllus ducreyi, influenza y pertussis
Corynebacterium difteriae
Bacillus anthracis y subtilis
Pasteurella tularensis
Brucella abortus, melitensis y suis
Salmonella typhi y paratyphi
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Aerobacter aerogenes
Shiguella spp.
Proteus spp.
Vibrio cholerae
Rickettsia akari, prowasekii, tsutsugamushi y burneti
Virus del herper zoster, linfogranuloma inguinal, pneumonitis y psitacosis.
Treponema pallidum
Borrelia novyi y recurrentis

Organismos resistentes

Clostridium spp.
Pseudomona pyocyanea
Mycobacterium tuberculosis
Virus de la influenza
Virus de la encefalitis de San Luis
Todas las especies de hongos y levaduras
(Entamoeba histolytica)
Trichomona spp.
Trypanosoma spp.
Plasmodium spp.

Aplicaciones terapéuticas

El cloramfenicol es la droga de elección en el tratamiento de la tifoidea, paratifoidea e infecciones intestinales producidas por salmonella. Da muy buenos resultados en el linfogranuloma venéreo.

En la tos convulsiva se le usa con éxito a la dosis inicial de 100 mg. por kilo el primer día, seguida de una dosis de mantenimiento de 60 mg. cada 3 horas para niños menores de un año, 125 mg. para niños entre 1 y 3 años, y 250 mg. para los mayores de 3 años. La frecuencia de la tos y del vómito decrece rápidamente y el estado general del paciente mejora. También se le usa

en las infecciones urinarias y enfermedades venéreas, particularmente si son debidas a gérmenes penicilino-resistentes. En caso de gonorrea es preciso asegurarse que el cloramfenicol no enmascare una sífilis concomitante. En el curso de la tifoidea y paratifoidea los resultados son excelentes, pero en algunos pacientes se produce recidivas o se convierten en portadores crónicos. Los que recaen, generalmente pueden ser curados por un segundo tratamiento, pero el cloramfenicol no parece eliminar los gérmenes de los portadores crónicos.

También da buenos resultados en la brucelosis. En las rickettsiosis como el tifus, fiebre Q y fiebre de las montañas rocosas, los resultados son sorprendentes desde el primer día de tratamiento. Es también efectiva en la psitacosis y linfogranuloma inguinal, aunque en algunos casos puede ser inferior a la aureomicina. Igualmente, en la tularemia, anthrax cutáneo, enteritis por shiguella, neumonía bacteriana, meningitis por H. influenza y meningitis estafilocócica, resistentes a la penicilina y estreptomicina. En la verruga peruana es eficaz en la fase de anemia aguda, pues provoca un descenso rápido de la temperatura y convierte la forma bacilar en cocoide.

También se le aplica en las conjuntivitis agudas o crónicas, en forma de ungüento, si éstas son debidas a estafilo, estrepto, gono o pneumococo penicilino-resistentes. La neumonía atípica primaria producida por virus, responde al tratamiento con 0.5 gr. cada 3 horas el primer día, seguida de 0.5 gr. cada 6 horas durante 5 días más.

Resistencia bacteriana

El cloramfenicol no produce resistencia bacteriana con la facilidad con que lo hace la estreptomicina; sin embargo, en el curso de algunos tratamientos con esta droga, algunas cepas se hacen resistentes, fenómeno que parece desarrollarse más fácilmente en los gérmenes gramnegativos que en los grampositivos. En cierto grado se ha presentado resistencia cruzada entre cloramfenicol, aureomicina y terramicina.

Dosis

El cloramfenicol se administra por vía oral en cápsulas de 250 mg. En la tifoidea y otros procesos agudos se recomienda iniciar el tratamiento con 3 a 4 gramos diarios, en fracciones a ingerir cada 4 a 6 horas. Al ceder los síntomas, se reduce la dosis a 0.250 gr. cada 4 horas, tratamiento que se debe prolongar por algunos días después de la desaparición de la fiebre. En los casos en que se usa la vía intramuscular se inyecta el cloramfenicol a razón de un gramo cada 4 horas.

TETRACICLINAS

La tetraciclina a la vez que un antibiótico es el núcleo fundamental del que derivan otros dos : la clorotetraciclina y la oxitetraciclina. Tanto la tetraciclina como sus dos derivados son de gran importancia terapéutica. Conjuntamente con el cloramfenicol son estimados como antibióticos de *amplio espectro microbiano*, debido a la gran variedad de microorganismos sobre los que actúan.

Las tres tetraciclinas tienen casi idéntico espectro antimicrobiano in vitro. Los gérmenes resistentes a una lo son a las otras dos, pero no hay resistencia cruzada con otros antibióticos.

La clorotetraciclina o aureomicina fue introducida a la Terapéutica en 1949 por B.M. Duggar, Subba Row y colaboradores, de los laboratorios Lederle. Es producida por una variedad de Streptomyces que recibe el nombre de "aureofaciens", por un pigmento de color amarillo oro que elabora.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE LAS TETRACICLINAS

ORGANISMOS SENSIBLES

Staphilococus aureus, albus.
Streptococus pyogenes, viridans y faecalis
Diplococus pneumoniae
Neisseria gonorreae, meningitidis y catarralis
Haemophilus influenza y pertussis
Corynebacterium difteriae
Bacillus anthracis y subtilis
Clostridium welchii, septicum y tetani
Pasteurella pestis y tularensis
Brucella abortus, melitensis y suis
Salmonella typhi, paratyphi y enteritidis
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Aerobacter aerogenes
Shiguella dysenteriae
Pseudomona pyoceanea
Vibrio cholerae
(Mycobacterium tuberculosis)
Rickettsia akari, prowazekii, typhi, rickettsii, tsutsugamushi y burneti.
Virus del herpes zoster, psitacosis y linfogranuloma inguinal
Borrelia recurrentis
Leptospira icterohemorragiae
Spirillum minus
Treponema pallidum
Entamoeba histolytica

ORGANISMOS RESISTENTES

Proteus spp.
Pseudomona pyocynea
Hongos y levaduras
Virus de la influenza
Leishmania
Plasmodium
Trypanosoma

La oxitetraciclina o terramicina descrita por primera vez por Finlay, Hobby, P'an y colaboradores (aislada en los laboratorios Chas. Pfizer Co. Inc. en 1950) deriva de una especie del "Streptomyces rimosus" que es un actinomyces del suelo, a lo que debe su nombre (terra). La tetraciclina es producida semisintéticamente por declorinación de la clorotetraciclina.

Las tres drogas son absorbidas fácilmente en el tracto gastrointestinal y se difunden rápidamente por los humores y tejidos del organismo.

ESPECTRO BACTERIOSTÁTICO

El espectro de las tetraciclinas es mucho más amplio que el de la penicilina, estreptomicina y cloramfenicol. Además, las tetraciclinas son activas so-

bre microorganismos que no son afectados por otros agentes quimioterápicos o que se han hecho resistentes a ellos.

Inhiben el crecimiento in vitro de muchos cocos y bacilos grampositivos y gramnegativos así como rickettsias, espiroquetas y algunos virus. Los únicos microorganismos contra los que carece de efecto son ciertos protozoos.

Los organismos susceptibles son generalmente inhibidos por concentraciones inferiores a 10 gamas por cc., y frecuentemente con menos de una gama por cc. En general, los microorganismos grampositivos son afectados por concentraciones menores que los gramnegativos. Los tres antibióticos son más bien bacteriostáticos que bactericidas.

Resistencia bacteriana

Las tetraciclinas desarrollan resistencia bacteriana con relativa facilidad y ésta es de carácter cruzado para los tres antibióticos, lo que no debe llamar la atención si recordamos la configuración química de estas drogas, pero lo que sí sorprende un tanto es que en ciertos casos pueden presentar resistencia cruzada con el cloramfenicol.

Toxicidad

La toxicidad de estas drogas es muy baja. Sin embargo, a veces se presentan anorexia, ligero dolor epigástrico, náuseas, vómitos y diarreas, más frecuentemente con la terramicina, debido a su acción irritante sobre el intestino y a proliferación de la flora normal resistente a estos antibióticos, especialmente la Candida albicans y algunos micrococos. También se puede comprometer la mucosa buco-faríngea, presentándose estomatitis angular, lesiones vesículopapulares, glositis atrófica o hipertrófica, dolor de garganta, dificultad en la deglución, etc. Para atenuar el efecto irritante de las tetraciclinas es recomendable no administrarlas con el estómago vacío; es preferible mezclarlas con líquidos o sólidos, o ingerirlas simultáneamente con una comida ligera o un vaso de leche. Además, existe sensibilización cruzada entre las diferentes tetraciclinas.

Absorción y excreción

Las tetraciclinas al igual que el cloramfenicol son rápidamente absorbidas por vía oral. En el hombre, la dosis de un gramo produce una máxima concentración sanguínea de 9, 5 y 3 gamas por cc. respectivamente después de 2, 4 y 6 horas de su ingestión. Aun después de 24 horas se puede detectar rastros de droga en la sangre. Los tres antibióticos son eliminados lentamente por el riñón y se les puede encontrar en la orina en estado activo. Pasan al líquido céfalorraquídeo, y su concentración en él depende de la concentración en sangre. Recientemente, Welch y colaboradores han demostrado que la ingestión de la tetraciclina básica mezclada con hexametafosfato de sodio da lugar a concentraciones sanguíneas más elevadas que las producidas por dosis equivalentes de clorhidrato de tetraciclina. Este hallazgo ha hecho que en muchos laboratorios se estudie la influencia que sobre la absorción del antibiótico tienen diferentes vehículos o adyuvantes, habiéndose encontrado buenos resultados, además de la mezcla arriba indicada, con el complejo fosfato-tetraciclina (que ya están en el mercado), y mejor aún con la mezcla de clorhidrato de tetraciclina y ácido cítrico.

Aplicaciones terapéuticas

Debido al amplio espectro microbiano, su baja toxicidad, fácil absorción oral y poca tendencia a desarrollar resistencia bacteriana, es probable que las tetraciclinas lleguen a desplazar a la penicilina. Una desventaja es su alto costo, y, de otro lado, existen casos en que la penicilina es más efectiva.

Las tetraciclinas son empleadas en el tratamiento de algunas rickettsiosis, como la fiebre Q, la fiebre de las Montañas Rocosas, etc.; en el linfogranuloma venéreo, en la psitacosis, neumonía neumocócica bacteriana, mixta o por virus, brucelosis, tos convulsiva, tracoma, enfermedades a cocos grampositivos resistentes a la penicilina, verruga peruana, infecciones del tracto urinario, etc. Es cuestionable que ofrezcan ventajas sobre la penicilina en la gonorrea o sífilis, con excepción quizás de la sífilis tardía y de la gonorrea penicilino-resistente.

Las tetraciclinas han demostrado actividad contra la ameba disentérica a la dosis de 2 gr. al día durante 10 días.

Dosis

Las tetraciclinas generalmente se administran por vía oral. En casos moderados bastan 250 mg. cada seis horas. Si la infección es severa y es preciso sobrepasar un gramo en 24 horas, es preferible acortar los intervalos entre dosis y no aumentar la cantidad de cada dosis individual.

En los lactantes y niños, las dosis diarias varían entre 20 y 40 mg. por kilo de peso corporal, según el grado de la infección y la edad del paciente.

ANTIBIOTICOS DE ESPECTRO INTERMEDIO

ERITROMICINA

La eritromicina fue aislada por Mc Guire y colaboradores en los laboratorios Lilly, a partir del "Streptomyces erythreus". Ha sido introducida en Terapéutica en 1952. Es activa contra cocos grampositivos como estreptococo, estafilococo, neumococo; contra la neiseria, bacilo diftérico, treponemas, etc. Su potencia y efecto bacteriano son muy parecidos a los de la penicilina.

Es menos efectiva sobre el M. tuberculosis, rickettsias y virus del tipo del linfogranuloma. Produce resistencia bacteriana, pero ésta no es cruzada con la penicilina ni con otros antibióticos, con excepción de la carbomicina.

Indicaciones

La eritromicina es eficaz por vía oral y está casi exenta de toxicidad. Se concentra en el hígado y es excretada principalmente por la bilis y heces, y en cierta proporción por la orina.

Está indicada en el tratamiento de infecciones bacterianas grampositivas, como las producidas por el estreptococo hemolítico, neumococo, estafilococo, etc., particularmente si se han hecho resistentes a la penicilina. Es activa también contra el gonococo, H. influenza, H. pertussis, C. difteria y Endamoeba histolytica.

A dosis terapéuticas parece estar desprovista de toxicidad y no altera el equilibrio de la flora intestinal. En algunos casos, sin embargo, puede producir náuseas, vómitos y diarreas de leve intensidad.

Dosis

Se le administra por vía oral a dosis variables entre 0.8 y 2 gramos cada 24 horas, de acuerdo con la severidad de la infección. La medicación debe continuar por 48 horas después de la desaparición de la fiebre.

NOVOBIOCINA

La novobiocina, también conocida con los nombres comerciales de Catomicina y Albamicina, es un antibiótico nuevo, aislado de los cultivos de Streptomyces spheroides, activo in vivo e in vitro contra un gran número de gérmenes grampositivos, particularmente contra el estafilococo. Se absorbe rápidamente por el tracto intestinal alcanzando máximas concentraciones en la sangre dentro de las dos a tres horas siguientes. Es posible encontrar concentraciones útiles 6 a 8 horas después de la ingestión de una dosis terapéutica.

Aunque la novobiocina se difunde por todos los órganos, casi no pasa al líquido céfalorraquídeo. Se concentra de preferencia en el hígado y se elimina con las heces y orina. Aunque las manifestaciones de toxicidad son muy escasas, se han registrado, en el curso de tratamientos prolongados o con dosis altas, algunos casos de leucopenia y, con mayor frecuencia, de reacciones cutáneas como urticaria y dermatitis máculo-papulosa.

La novobiocina está indicada en el tratamiento de infecciones estafilocócicas, neumonía neumocócica, infecciones del tracto urinario, etc.

Se le administra por vía oral. La dosis en el adulto es de un gramo al inicio, seguida de 250 mg. cada seis horas, o 500 mg. cada doce horas (si el proceso es muy severo se pueden duplicar estas dosis). Se debe continuar en esta forma hasta 48 horas después que la temperatura regrese a lo normal y desaparezca toda evidencia de infección.

OLEANDOMICINA

Este antibiótico ha sido aislado de cultivos de Streptomyces antibióticus. Es activo principalmente contra gérmenes grampositivos y rickettsias. Carece de acción, o ésta es muy pobre, contra gérmenes gramnegativos, con excepción de Brucella, Neisseria y Hemófilus. No produce resistencia cruzada con la penicilina, estreptomicina, tetraciclinas, cloramfenicol, bacitracina ni polimixina B. Sin embargo, ofrece cierto grado de resistencia cruzada con la eritromicina y carbomicina. Las dosis varían entre uno y dos gramos diarios.

Generalmente se le administra asociada a la tetraciclina, porque los resultados clínicos y de laboratorio indican un evidente sinergismo entre estos dos antibióticos, lo que concede al producto un mayor espectro antimicrobiano que alcanza a gérmenes resistentes a otros antibióticos. La Sigmamicina es precisamente una preparación de este tipo en la que están asociadas dos partes de tetraciclina por una de oleandomicina. Las dosis son de 0.250 gr. cada 4 a 6 horas, según la severidad de la infección.

CARBOMICINA

La carbomicina (magmamicina) ha sido aislada en los laboratorios Chas. Pfizer and Co. Inc., a partir del "Streptomyces halstedii". Parece tener un espectro similar al de la eritromicina y tiene poca o nula actividad sobre los gérmenes gramnegativos. Esta droga es activa contra la rickettsia, virus de mo-

lécula compleja y protozoarios, pero no tiene acción alguna contra el grupo Coli-Aerogenes.

Estudios preliminares in vitro han demostrado que tiene notable actividad sobre varias razas de Endamoeba histolytica y los hemoflagelados Trypanosoma cruzi y Leishmania donovani.

También ha demostrado actividad contra la Trichomona vaginalis y la Trichomona fetus. Aunque la magmamicina desarrolla resistencia bacteriana, ésta parece no ser cruzada con otros antibióticos salvo con la eritromicina. Los experimentos en animales han demostrado que tiene poca toxicidad. Dosis diarias de 200 mg. por vía intramuscular durante 8 semanas, no produjeron ningún síntoma tóxico general ni cambios anatomo-patológicos en ratas, perros y gatos. Dosis diarias de 200 mg. por kilo de peso por vía oral, a perros, durante tres meses, no han producido efectos tóxicos.

En las infecciones no muy severas se le emplea a la dosis fraccionada de dos gramos al día por vía oral. En serias infecciones pueden usarse dosis mayores. Se le emplea en enfermedades provocadas por neumococo, estreptococo, estafilococo, en infecciones del tracto urinario, etc. aunque su acción es menos potente, menos rápida y menos satisfactoria que la de la penicilina y eritromicina.

FUMAGILINA

Antibiótico que se extrae de los cultivos de "Aspergillus fumigatus". Resulta casi inactivo contra la mayoría de las bacterias, hongos y virus; en cambio, es activo contra la Ameba histolytica, por lo cual se le recomienda en el tratamiento de la disentería amebiana de localización intestinal. Tiene también acción sobre las formas quísticas pero no actúa sobre la amebiasis extraintestinal ni sobre la flora intestinal normal. No facilita, en consecuencia el sobredesarrollo de levaduras y hongos.

Casi carece de toxicidad. Sin embargo, en algunos pacientes se ha registrado la aparición de pequeñas vesículas pruriginosas en las manos, seguidas de descamación, fenómeno al parecer de origen alérgico. Además, puede producir anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, glositis, dermatitis eritematosa, etc., pero todas ellas de intensidad mínima y que no demandan la supresión del tratamiento.

Dosis

En el tratamiento de la disentería amebiana se le administra por vía oral a la dosis media de 10 a 15 mg., 4 a 5 veces al día, durante dos semanas.

NISTATINA

La nistatina es un antibiótico producido por el Streptomyces noursei. In vitro, inhibe en forma específica el desarrollo de una gran variedad de hongos patógenos y saprofitos. Ha demostrado marcado efecto terapéutico en ratones infectados con Criptococus neoformans, Blastomices immitis, Sporotricum schenkii y Candida albicans. Su efecto profiláctico y terapéutico en la moniliasis oral del conejo, es sorprendente.

La nistatina no es tóxica; no da lugar a aparición de cepas resistentes de Candida albicans, y es un agente de gran utilidad para el tratamiento de varias formas de moniliasis humana. Aún se encuentra en fase experimental.

Antibióticos aislados de bacterias

TIROTRICINA

Aislada por Dubos de cultivos de "Bacillus brevis", microorganismo procedente del suelo, es en realidad una mezcla de dos componentes : la *Gramicidina* y la *Tirocidina*, que después han sido aislados en forma cristalizada.

Ambas son activas contra ciertos cocos grampositivos. Pero debido a su gran toxicidad sólo deben ser aplicadas localmente. La inyección produce necrosis hepática, hemólisis y muerte. Se le indica para el tratamiento tópico de algunas infecciones bucofaríngeas y nasales. Ultimamente se ha encontrado que ni la gramicidina ni la tirocidina son substancias homogéneas; de ambas se han separado varios componentes.

La tirotricina es usada en el tratamiento de infecciones de la piel y ojos, producidas por estafilo, estrepto y neumococo, en úlceras y heridas infectadas.

La gramicidina y tirocidina son polipéptidos, como en realidad lo son la mayoría de los antibióticos de origen bacteriano.

BACITRACINA

Aislada por Johnson, Anker, Meleney y colaboradores, de la Universidad de Columbia, en Junio de 1943, de una cepa de B. subtilis procedente de una herida infectada de la niña Margaret Tracy, en cuyo honor lleva el nombre de *Bacitracina.* Este es uno de los pocos antibióticos bacterianos en uso clínico.

Es un polipéptido con gran actividad in vitro sobre el gono, estafilo, estrepto, neumo y meningococo, treponema pálido, ameba disentérica, etc. Cabe mencionar que existe un sorprendente sinergismo entre la penicilina y la bacitracina.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE LA BACITRACINA

Organismos sensibles	Organismos resistentes
Staphilococus aureus	Haemophillus influenza
Streptococus pyogenes	Bacillus anthracis y subtilis
Diplococos pneumoniae	Salmonella typhi
Neisseria gonorreae y meningitidis	Escherichia coli
Corynebacterium diftteriae	Aerobacter aerogenes
Clostridium welchii, septicum y tetani	pseudomona pyocyanea
Treponema pallidum	Proteus spp.
Entamoeba histolytica	Levaduras y hongos

Es muy poco absorbida por el tracto intestinal, por lo que se le administra local o parenteralmente, pero debido a su efecto nefrotóxico se proscribe su administración parenteral. Actúa preferentemente sobre el epitelio tubular; este efecto nefrotóxico no parece ser debido a impurezas, por lo que existen pocas esperanzas de obtener una preparación libre de este inconveniente. La bacitracina ha sido usada clínicamente en infecciones quirúrgicas y ha dado resultados favorables cuando se le administró parenteralmente en infecciones estafilo y estreptocócicas, algunas de las cuales eran penicilino-resistentes. Ha

dado buenos resultados en el tratamiento de muchas infecciones cutáneas como impétigo, piodermitis, foliculitis, forunculosis, etc. También han sido tratados con éxito muchos procesos oftalmológicos infecciosos. Administrada oralmente ha resultado efectiva en el tratamiento de la amebiasis aguda; sin embargo, algunos casos recidivaron.

POLIMIXINAS

Las polimixinas son un grupo interesante de antibióticos bacterianos, derivados del Bacillus polimyxa (aerosporus), microorganismo que pertenece al grupo del B. subtilis.

En 1947, Ainsworth, Brown y Brownlee en U.S.A. describieron un nuevo antibiótico que llamaron "Aerosporina". Más o menos al mismo tiempo, Stansly, Sheperd y White también en U.S.A. aislaron por un método similar una substancia que llamaron "Polimixina", cuyo espectro bacteriano era muy similar al de la aerosporina, pero de la que difería un tanto farmacológicamente. Más tarde se demostró que el B. polymyxa produce cuando menos cinco polimixinas que han sido designadas por los nombres de A, B, C, D y E, siendo la polimixina D el principal constituyente. Al comparar la polimixina A con la aerosporina se encontró que eran idénticas. La polimixina B es la menos tóxica y la única que actualmente se emplea en la clínica.

En general, las polimixinas son muy efectivas contra los microorganismos gramnegativos y tienen poco efecto sobre los grampositivos.

Consideraciones generales sobre los antibióticos

Toxicidad

Al describir los antibióticos hemos hablado con frecuencia de su toxicidad. Conviene que revisemos las diferentes maneras cómo estas drogas pueden actuar en forma tóxica.

1. *Acciones tóxicas propiamente dichas.* — Como su nombre lo indica, son expresión de la toxicidad del antibiótico sobre algún órgano o función de la economía. Por ejemplo, la bacitracina es nefrotóxica, la estreptomicina y la dihidroestreptomicina son neurotóxicas. Se ha comprobado que el cloramfenicol es tóxico sobre la médula ósea.

2. *Acciones tóxicas de carácter alérgico.* — Pueden presentarse con casi todos los antibióticos, pero son mucho más frecuentes con la penicilina. Estos efectos se traducen principalmente por cefalea, náuseas, vómitos, edema angioneurótico, urticaria, etc., síntomas que por lo general no revisten mayor gravedad y que ceden a la acción de los antihistamínicos. En otros casos, la sintomatología es más grave pudiendo ocurrir escalofríos, fiebre, disnea, síncope, shock, púrpura, confusión mental, etc. que requieren mayor atención. Por último, ya hemos dicho que se han citado algunos casos de muerte como consecuencia de la inyección de penicilina, atribuíbles tal vez a fenómenos anafilácticos.

3. *Reacción tóxica indirecta, por agresión a la simbiosis bacteriana.* — Este fenómeno se presenta en el aparato respiratorio y más frecuentemente en el tracto intestinal, produciendo la muerte de la flora bacteriana normal simbiótica, que cumple una función útil en la síntesis de algunas vitaminas y que protege al huésped contra el desarrollo de algunos gérmenes patógenos. Al pro-

ducir los antibióticos este desequilibrio en la flora simbiótica, pueden presentarse estomatitis, o diarreas debidas a hiperprofiferación de bacterias y de hongos como la Candida albicans en el medio intestinal, o infecciones del aparato respiratorio, por estafilococo penicilinasa-formador, y, más tarde, su invasión por Coli y Hemófilus. Este tipo de toxicidad es más frecuente con las tetraciclinas y con el cloramfenicol.

Inconvenientes del uso indiscriminado de antibióticos

El empleo de los antibióticos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas se ha generalizado a extremos inconvenientes. En países como el nuestro, su expendio es casi libre, y, sin necesidad de prescripción médica se les puede adquirir para uso casero no discriminado. En muchos casos, se administran al paciente varios antibióticos al mismo tiempo, con el propósito de obtener mejores resultados. Otras veces, los mismos médicos ante una infección de itiología desconocida aplican varios antibióticos ("medicación escopeta") con la esperanza de que alguna de estas drogas actúe sobre el germen causante de la enfermedad. En otros casos, los antibióticos son empleados por razones banales en procesos que pueden ser tratados con otros medios. Tales procedimientos encierran peligro, porque pueden desarrollar resistencia bacteriana y los mismos antibióticos resultar ineficaces más tarde, cuando se les emplee en infecciones en que realmente se les necesite. En algunos tipos de administración múltiple, en vez de actuar sinérgicamente, los antibióticos mutuamente pueden restarse actividad por antagonismo. Verdaderamente que, más que del uso, debemos hablar del abuso en su manejo. Por ejemplo, ante leves infecciones superficiales e inclusive en casos como el resfriado común que no se benefician con el uso de estas drogas, es casi una regla su empleo. Su indicación en todo caso estaría justificada para el tratamiento o prevención de complicaciones.

Sinergismo y antagonismo entre los antibióticos

La combinación de antibióticos puede producir efectos sinérgicos o antagónicos. Desde este punto de vista, los de uso más frecuente pueden ser clasificados en los grupos siguientes :

GRUPO Nº. 1. — Penicilina, Estreptomicina, Bacitracina, Neomicina.

GRUPO Nº 2. — Aureomicina, terramicina, tetraciclina, oleandomicina, cloramfenicol.

En términos generales, se puede decir que la combinación entre sí de los antibióticos de cada uno de estos grupos produce casi siempre efecto sinérgico. En cambio, la combinación entre antibióticos de ambos grupos, muchas veces produce limitación de sus efectos.

Lo que se persigue al combinar dos agentes quimioterápicos en el tratamiento de los procesos infecciosos es : a) retardar la aparición de resistencia bacteriana, b) obtener efecto bacteriostático o bactericida más intenso y más rápidamente que cuando se usa una sola droga aun en concentraciones plasmáticas semejantes, y c) obtener ventajas de las diferencias de toxicidad entre las drogas empleadas.

Resistencia bacteriana a los antibióticos

Está probado tanto in vitro como in vivo, por lo menos con la mayoría de los antibióticos, que su uso continuado en una infección desarrolla el fenó-

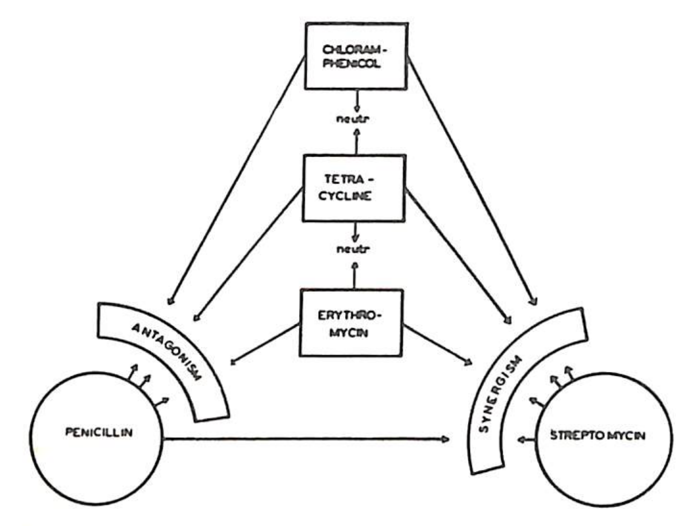


Fig. Nº 33. — Esquema de la interacción de los principales antibióticos sobre el estafilococo. Los antibióticos que aparecen en círculos son principalmente bactericidas; los de los rectángulos son principalmente bacteriostáticos. (Antibiot. and Chemotherap., 6, 480, 1956. A Manten. Cortesía del autor y editores).

meno de resistencia bacteriana. Es decir que los gérmenes que al principio eran sensibles a concentraciones relativamente bajas de estas drogas, van tolerando concentraciones cada vez mayores hasta alcanzar una etapa en que concentraciones aun tóxicas son incapaces de impedir su desarrollo y reproducción.

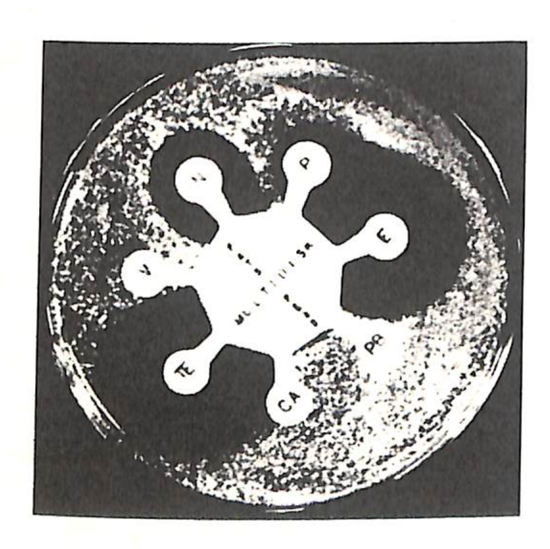


Fig. Nº 34. — En esta figura se muestra un cultivo de Staphilococcus aureus sembrado en el "Sensitivity test Medium C". La parte oscura corresponde a la inhibición del desarrollo bacteriano. Obsérvese que la tetraciclina y la eritromicina producen amplias zonas de inhibición. Una zona mediana corresponde a la neomicina y una muy pequeña a la penicilina. El germen es resistente a la viomicina, carbomicina y polimixina B. (Antibiot. and Chemotherap., 6, 585, 1956. A.S. Belcove and S. Santow. Cortesía de autores y editores).

El mecanismo de este fenómeno, como ya lo hemos referido en el caso de la penicilina y la estreptomicina, aun no está completamente esclarecido. Puede ser debido a que desde el principio la infección es producida por la concurrencia de cepas sensibles y resistentes de un mismo tipo de germen y, muertas las formas sensibles, proliferan sin limitación las originalmente resistentes; como podría explicarse también merced a un fenómeno de mutación genética, hecho observable inclusive en cultivos de gérmenes, sin la mediación de antibióticos.

REFERENCIAS

BARTZ, Q.R. Isolation and characterization of chloromycetin. Journ. Biol. Chem., 172, 445, 1948.

BELCOVE, A.S. and S. SANTOW. "A new medium for disc sensitivity testing". Antibiot. and Chemotherap., 6, 585, 1956.

BENEDICT, R.C. and A.F. LANGLYKKE. Antibiotic activity of Bacillus polymyxa. Journ. Bact., 54, 24, 1947.

BRAINERD, H.D., KAWATA, N. and M. SCAPARONE. Studies on the clinical pharmacology of carbomycin. Antibiotics & Chemotherap., 3, 925, 1953.

BROWN, R. and E.L. HAZEN. Present Knowledge of Nystatin, an Antifungal Antibiotic. Transactions New York Acad. Scien., 19, 447, 1957.

BUN, P.A. Phenoxymethyl penicillin (V) : Pharmacologic observations. Journ. Lab. & Clin. Med., 48, 392, 1956.

COHEN, S.S., JOHSEN, L., LICHTENSTEIN, M.R. and W.J. LYNCH. A comparative study of streptomycin and dihydrostreptomycin in pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Tuberc., 68, 229. 1953.

COLLINS, H.S. and M. FINLAND. Treatment of typhoid fever with chloromycetin. New England Journ. Med., 241, 556, 1949.

CRONK, G.A. and D.E. NEUMANN. The use of tetracycline phosphate complex in the treatment of infections. Antibiotic Med. & Clin. Therap., 4, 166, 1957.

DEARING, W.H. and F.R. HEILMAN. Micrococcic (staphylococcic) enteritis as a complication of antibiotic therapy : its response to erythromycin. Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 28, 121, 1953.

DENNY, F.W., WANNAMAKER, L.W., BRINK, W.R., RAMMELKAMP, C.H., Jr. and E.A. CUSTER. Prevention of rheumatic fever. Treatment of the preceding streptococcic infection. J.A.M.A., 143, 151, 1950.

DIEHL, A.M., HAMILTON, T.R., KEELING, I.C. and J.S. MAY. Long acting repository penicillin in prophylaxis of recurrent rheumatic fever. J.A.M.A., 155, 1466, 1954.

DUCCI, H., PARDO, E. y H. MONTALVA. Influencia de la Probenecida (Benemid) sobre los niveles sanguíneos de penicilina. Rev. Med. Chile, 81, 605, 1953.

EAGLE, H., FLEISCHMAN, R. and M. LEVY. Development of increased bacterial resistance to antibiotics. I. Continous spectrum of resistance to penicillin, chloramphenicol, and streptomycin. Journ. Bact., 63, 623, 1952.

ENGLISH, A.R., P'AN, S.Y., McBRIDE. T.J., GARDOCKI, J.F., VAN HALSEMA, G. and W.A. WRIGHT. Tetracycline-microbiologic, pharmacologic and clinical evaluation. Antibiotics & Chemotherap., 4, 411, 1954.

ERSLEV, A. Hematopoietic depression induced by chloromycetin. Blood, 8, 170, 1953.

FARRINGTON, R.F., HULL-SMITH, H., BUNN, P.A. and W. McDERMOTT. Streptomycin toxicity. Reactions to highly purified drug on long —continued administration to human subjects. J.A.M.A., 134, 679, 1947.

FEINBERG, S.M., FEINBERG, A.R. and C.F. MORAN. Penicillin anaphylaxis, non fatal an fatal reactions. J.A.M.A., 152, 114, 1953.

FINLAND, M. Antimicrobial treatment for viral and related infections. New England Journ. Med., 247, 317, 1952.

FINLAND, M. Antimicrobial treatment for viral and related infectioncs. New England Journ. Clinical and laboratory observations of a new antibiotic, tetracycline. J.A.M.A., 154, 561, 1954.

GOLDTEIN, A. The origin of streptomycin-dependent variants of escherichia coli. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 112, 326, 1954.

GUTIERREZ, L.D. Los antibióticos en la Terapéutica de las enfermedades infecciosas. Rev. Med. Peruana, 23, 349, 1952.

HAIGHT, T.H. and M. FINLAND. Laboratory and clinical studies on erythromycin. New England Journ. Med., 247, 227, 1952.

HAY, P. and P. McKENZIE. Side-effects of oxytetracycline therapy. Lancet, 1, 945, 1954.

HERRELL, W.E. Erythromycin in infectious diseases. Med. Clin. North America. 38, 569, 1954.

JENSEN, K.A., MOLLER, K.O. and K. OVERGAARD. Studies on the excretion of penicillin through the Kidneys and the mechanism of this process. Acta pharmacol. et toxicol., 1, 184, 1945.

JONES, P.N., BIGHAM, R.S. and P.R. MANNING. Use of antibiotics in non bacterial respiratory infections. J.A.M.A., 153, 269, 1953.

KAGAN, B.M., KREVSKY, D., MILZER, A. and M. LOCKE. Polymyxin B and polymyxin E. Journ. Lab. & Clin. Med., 37, 402, 1951.

MANTEN, A. "The action of antibiotc combinations on pathogenic staphylococci in vitro". Antibiot. and Chemotherap., 6, 480, 1956.

MASSELL, B.F., STURGIS, G.P., KNOBLOCH, J.D. STREEPER, R.B., HALL, T.N. and P. NORCROSS. Prevention of rheumatic fever by prompt penicillin therapy of hemolytic streptococcic respiratory infections; progress report. J.A.M.A.. 146, 1469, 1951.

Mc. DERMOTT, W. Toxicity of streptomycin. Am. Journ. Med., 2, 491, 1947

Mc. HARDY, G. and W.W. FRYE. Antibiotics in management of amebiasis. J.A.M.A., 154. 646, 1954.

MICHIE, A.J., ZINTEL, H.A., Ma, R.A. RAVDIN, I.S. and M. RAGNI. The nephrotoxycity of bacitracin in man. Surgery, 26, 626, 1949.

MOLITOR H. and O.E. GRAESSLE. Pharmacology and toxicology of antibiotics. Pharmacol. Rev., 2, 1, 1950.

NEEDHAM, G.M. and J.E. GERACI. Laboratory studies of oleandomycin (matromycin). Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 3, 334, 1956.

PAYNE, E.H. and O. URTEAGA. Carrion's disease treated with chloromycetin. Antibiotics and Chemotherapy, 1, 26, 1951.

RHOADS, P.S., BILLINGS, C.E. and V.J. O'CONOR. Antibacterial management of urinary tract infections. J.A.M.A., 148, 165, 1952.

ROBINSON, H.J. General Pharmacology of antibiotics. Ann. New York' Acad. Scien., 55, 970, 1952.

ROWE, L.W. and R.A. BROWN. The assay for the histamine-like activity of some antibiotics. Journ. Am. Pharmac. Assoc. (Scien. Edition), 42, 257, 1953.

RUTENBURG, A.M., SHAPIRO. P. and F. SCHWEINBURG. Novobiocin in the treatment of surgical infections due to staphylococci and other gram-positive bacteria. New England Med. Journ., 255, 325, 1956.

SCHOENBACH, E.B., SWEED, A., TEPPER, B. and M.S. BRYER. An evaluation of aureomycin therapy in primary atypical pneumonia. New England Journ. Med., 243, 799, 1950.

SHUBIN, H. Clinical evaluation of combined chemotherapy, Oleandomycin and tetracycline. Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 4, 174, 1957.

SOBIN, B.A., ENGLISH, A.R. and W.D. CELMER. P.A 105, a New Antibiotic. Antibiotics annual 1954-1955. Medical Encyclopedia, Inc., New York, 827, 1955.

STANSLY, P.G., SHEPHERD, R.G. and H.J. WHITE. Polymyxin; a new chemotherapeutic agent. Bull. John Hopkins Hosp.. 81, 43, 1947.

SWEENEY, W.M., HARDY, S.M., DORNBUSH, A.G. and J.M. RUEGSEGGER. Absortion of tetracicline in human beings as affected by certain excipients. Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 4, 642, 1957.

TENG, P. and F.L. MELENEY. The treatment of intracranial and cranial suppuration with reference to the local and systemic use of bacitracin. Surgery, 33, 321, 1953.

WELCH, H. The newest addition to the repository penicillins (dibensylethylenediamine dipenicillin). Antibiotics & Chemother., 3, 347, 1953.

WELCH, H. Un enfoque de la terapia antibiótica combinada, reimpreso de Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 3, 375, 1956.

WELCH, H., WRIGHT, W.W. and A. KIRSHBAUM. A comparison of blood concentrations following oral administration of tetracycline hydrocloride, tetracicline base, and tetracycline base mixed with metaphosphate. Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 4, 642, 1957.

WISTON, J. Clinical problems pertaining to neurotoxicity of streptomycin group of drugs. A.M.A. Arch. Otolaryng., 58, 55, 1953.

WRIGHT, S.S. and M. FINLAND. Cross-resistance among 3 tetracyclines. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 85, 40, 1954.

ZENAB, H. and A.W. BOROLOSSY. A note on the pharmacology of phenoxymethylpenicillin (Penicillin V). Journ. Pharm. and Pharmacol., 8, 33, 1956.

CAPITULO XXVIII

HORMONAS Y SUS ANTAGONISTAS

Las hormonas son substancias elaboradas por las glándulas de secreción interna. Con fines terapéuticos se las prepara sintéticamente o a partir de extractos de dichas glándulas. Ejercen su acción en cantidades extremadamente pequeñas y son indispensables para el funcionamiento normal del organismo. Con excepción del extracto tiroideo, los extractos desecados de las otras glándulas carecen de efecto.

Su constitución química es variable. Las hormonas sexuales y adrenales son esteroides, mientras que las derivadas del páncreas o hipófisis son de naturaleza proteica. En muchos casos es preciso determinar biológicamente la potencia de los extractos hormonales antes de su empleo terapéutico.

Entre las últimas adquisiciones de la Farmacología, está el descubrimiento de drogas que interfieren el normal funcionamiento de las glándulas endocrinas o bien antagonizan o bloquean la reacción entre hormona y célula efectora, o tienen acción citotóxica selectiva sobre dichas glándulas.

HIPOFISIS

En los mamíferos, la glándula hipófisis está formada por cuatro partes diferenciables funcional e histológicamente : a) el lóbulo anterior, b) el lóbulo posterior o neural, en conexión mediante un pedúnculo con el cerebro medio, c) la parte tuberalis que a manera de un collar rodea dicho pedúnculo y cuya función es desconocida, y d) la parte intermedia, rudimentaria en los mamíferos, pero de gran importancia en los vertebrados inferiores. *Estudiaremos sólo las hormonas del lóbulo anterior, porque en el capítulo de oxitócicos hemos estudiado las del lóbulo posterior.*

HORMONAS DEL LOBULO ANTERIOR

El lóbulo anterior de la hipófisis es el centro de formación de varias hormonas, cada una de las cuales tiene acciones específicas. Hasta el momento, se ha logrado aislar seis fracciones que poseen actividad biológica y que químicamente parecen ser proteínas.

Algunas hormonas de la antehipófisis actúan directamente sobre el soma, tal es el caso de la hormona de crecimiento y de la hormona lactogénica. Otras actúan indirectamente regulando la actividad secretora de otras glándulas, como la hormona tirotropa, la adrenocórticotropa y las gonadotrópicas.

La extirpación del lóbulo anterior en los animales jóvenes da lugar a la detención del crecimiento o enanismo hipofisario. En el humano adulto las lesiones masivas del lóbulo anterior, especialmente en la mujer, producen la caquexia descrita por Simmonds y que lleva su nombre. Además, se produce una quiebra funcional de la actividad endocrina general, atrofia del sistema genital, inhibición de la actividad reproductiva, descenso del metabolismo basal y de la temperatura corporal; trastornos metabólicos que se traducen por utilización deficiente de las proteínas, carbohidratos y grasas, es decir hay decremento del anabolismo general.

Los animales hipófisoprivos muestran gran sensibilidad a los cambios físicos externos así como a muchos fármacos. Igualmente, debido a la disminución de sus defensas orgánicas, sobre todo en el estado de caquexia, son fácil presa de procesos infecciosos que en muchos casos tienen desenlace fatal.

Un exceso de la hormona da lugar al gigantismo y a la acromegalia, condiciones dependientes casi siempre de la presencia de un tumor de células eosinófilas en la pituitaria.

Existe, como acabamos de ver, una marcada relación entre el funcionamiento del lóbulo anterior de la hipófisis y el funcionamiento del aparato genital. En los animales jóvenes en que se inyecta extracto de hipófisis anterior, la madurez y la actividad sexual se presentan precozmente; órganos como la vagina, útero y testículos adquieren tempranamente su completo desarrollo.

La insuficiencia hipofisaria es una condición bastante rara en la clínica. Cuando se presenta en la niñez se retrasa el crecimiento y se produce infantilismo. La insuficiencia en el adulto se puede presentar como consecuencia de atrofia de la glándula o la existencia de un tumor que la comprime y da lugar a la enfermedad de Simmonds o caquexia pituitaria, que ya hemos señalado.

Se han identificado los principios siguientes del lóbulo anterior :

HORMONA DE CRECIMIENTO, que mantiene el crecimiento esquelético y visceral. Su hiposecreción durante el período de desarrollo somático da lugar al enanismo hipofisario, condición que se caracteriza por reducción del tamaño corporal pero con conservación de las proporciones. En el adulto, origina la caquexia o enfermedad de Simmonds. La hipersecreción en el estado prepuberal del crecimiento produce gigantismo, y, si ocurre después de terminado el crecimiento da lugar a la acromegalia.

HORMONA TIREOTROPA, que estimula el funcionamiento de la glándula tiroides.

HORMONA ADRENOCORTICOTROPA (A.C.T.H.), que produce cambios morfológicos y químicos en la corteza adrenal. Actúa sobre las células de la corteza suprarrenal estimulando la secreción de esteroides. Parece que el ACTH carece de efecto en ausencia de la córtico-suprarrenal. Sus efectos periféricos son, en realidad, los producidos por la secreción de la corteza adrenal.

Debido a la gran diferencia de efectos de las preparaciones de ACTH, éstas deben ser sometidas a biodosaje antes de su empleo terapéutico. El método más usado es mediante la evaluación de la depleción del ácido ascórbico de las glándulas adrenales de ratas hipofisectomizadas, producida por el ACTH inyectado parenteralmente.

La preparación más frecuentemente usada es la llamada Corticotropina que se extrae de la hipófisis de animales domésticos, y se expende en forma de pol-

vo liofilizado a la dosis de 15, 25 y 40 unidades U.S.P. o de una solución de 40 unidades U.S.P. por centímetro cúbico. Además, existe una preparación de efecto prolongado en la que la hormona tiene como vehículo una solución de gelatina al quince por ciento. Esta preparación, además de prolongar el efecto, ahorra hormona, ya que una unidad administrada en solución de gelatina tiene efecto terapéutico equivalente al de 3 ó 4 unidades de la solución acuosa. Debido a que el ACTH es una proteína que es destruída por los jugos gastrointestinales, su administración debe hacerse por vía parenteral. La infusión endovenosa de ACTH, a razón de 60 unidades cada 24 horas, produce la máxima respuesta.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS: — En el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal (Test de Thorn). En el tratamiento de dicha insuficiencia. Junto con la cortisona y derivados, en el tratamiento de las enfermedades del colágeno, en las enfermedades alérgicas y en las inflamaciones oculares.

HORMONA LACTOGENICA, también conocida como galactin o prolactin, estimula la lactancia y tiene función gonadotrópica (luteotrópica), por lo cual muchos endocrinólogos la incluyen como una tercera hormona gonadotrópica. Estimula el crecimiento y la secreción del buche de la paloma.

FRACCIONES GONADOTROPICAS. — Las dos fuentes de producción de hormonas gonadotrópicas son la adeno-hipófisis y el tejido coriónico de la placenta. En el hombre se ha podido comprobar que la antehipófisis segrega dos gonadotropinas : a) la folículoestimulina o gonadotrofina I, y b) la hormona luteinizante, llamada también hormona estimulante de las células intersticiales o gonadotrofina II. Se cree que existe una tercera gonadotrofina llamada hormona luteotropa, pero es probable que ésta sea la misma hormona lactogénica.

Las hormonas gonadotrópicas de origen placentario se extraen del suero o de la orina. Las dos más importantes son : la que se obtiene del suero de yeguas preñadas, por lo que se denomina gonadotropina del suero de yeguas preñadas o gonadotropina sérica, y la otra que es aislada de la orina de mujeres embarazadas y que se denomina gonadotropina coriónica.

La folículo estimulina inicia el ciclo ovárico estimulando el crecimiento y maduración de los folículos de Graaf, pero si no concurren las otras gonadotropinas, pese a que el folículo alcanza su madurez, se atresia sin llegar a la ovulación y luteinización. Tampoco son estimuladas las células intersticiales, y no se elaboran estrógenos. En condiciones normales, el estímulo que produce la folículo-estimulina sobre el ovario es incrementado después por la secreción de hormona luteinizante. Bajo la influencia de las dos hormonas, las células intersticiales son estimuladas y segregan estrógenos, se produce la ovulación y se forma el cuerpo lúteo o cuerpo amarillo.

La falta de hormona luteotrópica da lugar a la falta de secreción de progesterona y a la rápida regresión del cuerpo lúteo.

Las hormonas gonadotrópicas placentarias ejercen funciones diferentes sobre el ovario. La llamada "gonadotropina coriónica humana" tiene una actividad muy parecida a la de las hormonas luteinizante y luteotrópica.

La acción de la "gonadotropina del suero de yeguas preñadas" es muy parecida a la de la folículo estimulina. Esta gonadotropina estimula la espermatogénesis, tanto a través de la testosterona como actuando directamente sobre el tubo seminífero. En el macho hipofisectomizado cesa la espermatogénesis, se atrofian las células intersticiales y no se segrega testosterona. La hormona lu-

teotrópica estimula las células intersticiales testiculares así como la secreción de andrógenos. Las acciones de las gonadotropinas placentarias sobre los testículos aun no están bien esclarecidas.

En el hombre, la hiposecreción de gonadotropinas hipofisarias da lugar al llamado "síndrome de Fróhlich", caracterizado por la falta de desarrollo o por la regresión de las glándulas sexuales. Este síndrome generalmente es debido a un adenoma cromófobo de la antehipófisis, y sus signos más característicos son obesidad, hipoplasia genital y desarrollo esquelético defectuoso.

Aplicaciones terapéuticas de los preparados de lóbulo anterior de la hipófisis. — Los preparados del lóbulo anterior de la hipófisis se emplean en la terapia de substitución, o sea en los casos en que la secreción glandular es deficiente. Sin embargo, aunque estas hormonas son de gran importancia fisiológica, su aplicación terapéutica no es muy frecuente —a excepción del ACTH— debido a que sólo en los últimos años se ha podido disponer de preparados purificados, pero en cantidades muy limitadas y a un alto costo.

GLANDULA TIROIDES

La eficacia terapéutica de los extractos de tiroides se debe a la presencia de una globulina yodada llamada tireoglobulina.

Kendall aisló en 1916 un derivado cristalino de acción semejante a la tiroides desecada, y que él denominó "Thyroxine" en la creencia de que contenía un anillo indólico; pero, en 1926 Harrigton pudo incrementar el rendimiento de thyroxine a partir de los extractos de glándula y demostró que la substancia es un tetrayodo derivado de éterhidroxifenil de la "tiroxyna". Al año siguiente se confirmó esta hipótesis mediante la síntesis de este producto realizada por Haminton y Barger.

Con el empleo de yodo radioactivo y la cromatografía tridimensional se ha demostrado la presencia de un aminoácido que contiene yodo en los hidrolizados de tejido tiroideo y en la sangre, aminoácido que fue aislado y sintetizado por Gross y Pitt-Rivers en 1952 y 1953, y que es un principio activo semejante pero más potente que la "thyroxine" y al que se le nombra triyodothyronina. La tiroxyne y la triyodothyronina se encuentran en la glándula incorporadas en una substancia coloidal, la tiroglobulina, proteína de un peso molecular de 675,000 aproximadamente. Se considera que la hormona de la glándula tiroides en un complejo de proteína-thyroxintriyodothyronina.

Existe un tercer producto, la diyodotiroxina que es un intermediario en la síntesis de la tiroxina.

En Terapéutica, la tiroxina cristalina sólo tiene la ventaja sobre los preparados "crudos" de tiroides de que puede ser inyectada parenteralmente, vía que afortunadamente no es preciso emplear, pues los preparados crudos tienen buena acción terapéutica y son fácilmente absorbibles por vía oral; además, los productos cristalinos son más caros. Por el momento sólo se dispone de triyodo-tironina con fines experimentales.

Síntesis glandular de la hormona tiroidea. Fijación del yodo por la glándula tiroides. — El yodo ingerido con los alimentos llega a la circulación en forma de yoduro. En condiciones normales la concentración de yoduro en sangre es extremadamente pequeña, y debe ser fijado por la glándula tiroides para la síntesis de la hormona tiroidea. Es interesante observar que la concentración de yoduro en la glándula es centenares de veces mayor que la existente en la circulación. En condiciones normales, el yoduro fijado por la tiroides es rápidamente oxidado e incorporado a complejos orgánicos que son

retenidos por la glándula. Esta oxidación en que el ion yoduro se convierte en yodo, es un paso indispensable para su incorporación al compuesto orgánico. En presencia de yodo elemental la tirosina es fácilmente yodada formando diyodotirosina que, como hemos dicho, es un precursor de la "thyroxine", substancia que resulta de la formación del difenileter mediante el acoplamiento de dos moléculas de diyodotirosina después que han perdido una cadena lateral de alanina. Parece que la etapa final en la síntesis de la triyodotironina comprende la deyodización de la tiroxina, o la deyodización de una molécula de diyodotirosina antes de su acoplamiento oxidativo. Los aminoácidos que contienen yodo son almacenados en la glándula en la forma de tiroglobulina, proteína de alto peso molecular.

Aun no se conoce el proceso mediante el cual la hormona tiroidea sale a la circulación. Se cree que la tiroglobulina tiene que ser previamente hidrolizada dentro de la glándula produciendo tiroxina y triyodotironina que pasan a la circulación. Estos productos circulan unidos a una proteína plasmática. És decir que el yodo circulante se encuentra en forma orgánica. Se le puede encontrar preferentemente en el plasma, detectándosele difícilmente en los glóbulos rojos.

Acciones del extracto de tiroides. — La principal acción de la hormona tiroidea está en relación con la producción de calor, es decir que facilita el consumo de oxígeno celular, acción que es esencial para el crecimiento y desarrollo normal del organismo. En el adulto hay otras muchas funciones que dependen de esta hormona. En su ausencia disminuye la capacidad funcional de todos los tejidos; el metabolismo del agua, electrolitos y carbohidratos se altera; se entorpecen las funciones del S.N.C., aparecen disturbios circulatorios.

Se desconoce el mecanismo de acción de la hormona, no habiéndose podido determinar el sistema en el que participa para producir estímulo metabólico. Las funciones señaladas dependen de una adecuada ingesta de yodo que, como hemos visto, es un constituyente de la secreción glandular. En los casos de deficiencia de yodo, la glándula se hipertrofia e hiperplasia, siendo la hormona tireotropa de la antehipófisis la que estimula estos cambios que dan lugar al bocio.

La repetida administración de una hormona llega a producir efectos indeseables. En el caso de la hormona tiroidea, al principio se presenta cefalea, dolores difusos de localización cambiante, sensación de debilidad y de congestión cefálica, palpitaciones, taquicardia, etc. y, más tarde, tremor de las extremidades, diarrea, inapetencia, aumento del metabolismo basal, a veces discreta hipertermia, y casi constantemente pérdida de peso corporal.

Hipofuncionamiento tiroideo. — Los síntomas de insuficiencia tiroidea dependen del grado de la insuficiencia y de la edad en que se presenta el trastorno. En las personas en que el defecto viene desde la vida intrauterina, como ocurre en la agenesia tiroidea, o cuando hay deficiencia de yodo en la ingesta de la madre, se presenta el cretinismo, en el que la insuficiencia acarrea daño irreparable del sistema nervioso central del niño, con detención del desarrollo psíquico y alteraciones morfológicas características. Pero cuando la insuficiencia no es tan marcada, sólo hay un moderado retardo del desarrollo somatopsíquico, ostensible sobre todo en la juventud y que se ha designado hipotiroidismo juvenil. En el adulto, la insuficiencia tiroidea completa da lugar al síndrome llamado mixedema. Este se produce por atrofia o por resec-

ción quirúrgica de la glándula, por inhibición funcional, por uso prolongado de drogas antitiroideas, por excesiva irradiación de la glándula y, en casos muy raros, por falta de estímulo pituitario. Si la deficiencia no es muy grave, puede darse el cuadro de hipotiroidismo sin mixedema. En tales casos, el síndrome se caracteriza principalmente por descenso del metabolismo. En el mixedema avanzado el aspecto del paciente es característico : la cara es redonda, inexpresiva, abotagada, acompañada en muchos casos de calvicie y caída de las cejas; la piel es en general, seca y pálida; el tejido subcutáneo parece estar engrosado, y los músculos esqueléticos débiles y flácidos. La actividad sexual está disminuída y el paciente se queja constantemente de frío. En los pacientes mixedematosos, los preparados de tiroides aumentan la temperatura y el metabolismo a límites normales, la piel recupera su humedad, la apariencia del enfermo se modifica y la expresión de la cara es más vivaz. Si la dosis es adecuada, el paciente presenta un metabolismo basal normal al final de la tercera o de la cuarta semana, pero se debe seguir el tratamiento con dosis diarias de mantenimiento. Al respecto nos ocuparemos con detalle más adelante.

El cretinismo es de tipo endémico y esporádico. El endémico se presenta en las regiones en que la ingestión de yodo en los alimentos es deficiente. La tiroides en estos casos puede hipertrofiarse anatómicamente, pero no así funcionalmente, o al contrario puede atrofiarse. El cretinismo esporádico es debido a atrofia prenatal de la tiroides. Los síntomas y signos del cretinismo se hacen aparentes cuando el niño tiene 3 a 5 años de edad. Desde entonces se puede advertir disminución de estatura, falta de unión de las fontanelas, muchas veces macrocefalia, retardo en el hablar y falta de capacidad para el aprendizaje. Naturalmente, a todo esto hay que agregar los signos que corresponden al mixedema grave. El cretinismo sólo puede corregirse si se instituye tempranamente el tratamiento con tiroides. En los animales normales, la administración continuada de preparados de tiroides en altas dosis produce diarreas, debilidad muscular, inanición, degeneración grasa de varios órganos y gastroenteritis. En los renacuajos, el crecimiento se hace lento o se detiene, pero al mismo tiempo se acelera la metamorfosis, dando lugar a ranas pequeñas en un lapso en que los testigos o no tratados, continúan aún en la condición de renacuajos.

La susceptibilidad animal a los preparados de tiroides varía notablemente con la especie, y en el hombre con el estado funcional de la glándula.

Hiperfuncionamiento tiroideo. — El hiperfuncionamiento de la glándula tiroides da lugar a la tireotoxicosis, síndrome que en muchos aspectos es opuesto al mixedema. El paciente es delgado, con facies abochornada que revela ansiedad, ojos brillantes y a menudo exoftálmicos. El pulso es rápido, y es frecuente percibir al examen clínico un soplo sistólico en la región precordial. El hipertiroideo es nervioso, reacciona exageradamente a los estímulos, suda profusamente, es muy sensible al calor y su temperatura puede estar constantemente algunos décimos de grados por encima de la normal. También presenta gran sensibilidad a la adrenalina. El metabolismo basal está elevado encontrándose como promedio entre $+30$ y $+60$, sin embargo hay casos en que es aún mayor. El descenso de peso corporal se presenta inclusive en los casos en que el paciente tiene buen apetito e ingiere suficiente cantidad de agua y alimentos.

La administración de preparados de tiroides en dosis altas, tanto en personas normales como hipotiroideas, produce aumento del metabolismo basal, acompañado de descenso de peso y excreción de nitrógeno por la orina en

cantidades que sobrepasan las de la ingesta diaria con los alimentos. Los extractos de tiroides también influyen sobre el metabolismo hídrico, lo cual es evidente por la diuresis que provocan cuando se administran en el mixedema.

La administración de preparados de tiroides también puede inducir balance negativo de calcio, que en los casos graves de hipertiroidismo puede conducir a la osteoporosis. Este fenómeno parece depender de la pobre absorción instestinal de calcio, la que es dificultada por la hipermotilidad de este órgano. El metabolismo de los azúcares está también alterado, lo que se revela por desaparición de glucógeno hepático y a veces glucosuria. En parte estos efectos se deben a la acción nociva de los preparados de tiroides sobre la célula hepática.

Aplicaciones terapéuticas. — Los preparados de tiroides se emplean en la terapia de substitución, es decir, en los casos de deficiente secreción de la glándula. En el cretinismo la dosis es generalmente elevada, pero debe ajustarse a las necesidades y reacciones del sujeto. Es conveniente iniciar el tratamiento lo más precozmente posible empezando con 20 ó 30 mg. al día e ir subiendo hasta alcanzar, por lo general, dosis que varían entre 60 y 120 mg. y raras veces más de 200 mg. Los éxitos que se obtienen dependen en gran parte de la edad en que se inicia el tratamiento. En los casos en que el tratamiento comienza antes del año de edad, existen muchas posibilidades de que el niño alcance su desarrollo físico y mental normales.

Muchas personas mejoran notablemente de sus síntomas aun cuando su metabolismo basal no haya ascendido hasta las cifras normales. En el mixedema de los adultos la administración debe hacerse con cuidado, particularmente en los casos de insuficiencia cardíaca o esclerosis coronaria. En todos los casos, el paciente debe ser cuidadosamente observado durante la medicación tiroidea. Los preparados de tiroides han sido empleados en el tratamiento de la obesidad, sin resultados satisfactorios; también se les usa con éxito relativo en algunos casos de estreñimiento crónico, desórdenes menstruales, esterilidad y aborto habitual acompañados de metabolismo basal reducido.

DROGAS ANTITIROIDEAS

Las drogas antitiroideas son productos químicos que bajan el metabolismo basal interfiriendo en alguna forma la elaboración, secreción o efecto periférico de la hormona tiroidea. Existen muchas drogas empleadas con este fin. Nos ocuparemos de las principales.

YODO. — El yodo es la droga más antiguamente usada como antitiroidea. Prácticamente hasta 1943 era la única substancia empleada. No deja de ser paradójico que una droga como el yodo que es indispensable para la síntesis de la hormona tiroidea, actúe como antitiroidea en los casos de hipertiroidismo.

La administración de yodo en la forma de soluciones saturadas de yoduro de sodio o de potasio, a la dosis de 0.3 cc. tres veces al día, mejora la sintomatología en el plazo de 3 ó 4 días. A las dos semanas la mejoría es casi siempre evidente y acompañada de descenso del metabolismo basal. Por lo general, se da el yodo en forma de solución de lugol a razón de 5 a 10 gotas tres veces al día.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual el yodo ejerce este efecto, pero es probable que lo haga a través del sistema nervioso central y directamente sobre la glándula.

Lamentablemente, la terapia con yodo no llega a controlar los síntomas y signos del hipertiroidismo. Generalmente después de un período de franca mejoría, la sintomatología reaparece con más intensidad. En muy pocos casos, el yodo continúa atenuando parcialmente estos síntomas.

THIODERIVADOS. — La ingestión de compuestos azufrados como los tiocianatos y las sulfonamidas, durante un período prolongado, da lugar a aumento del tamaño de la tiroides e hipotiroidismo. Esta acción antitiroidea es más marcada en el caso de la tioúrea y del tiouracilo y sus derivados, razón por la que estas drogas fueron introducidas en el tratamiento del hipertiroidismo en el año 1943.

La acción antitiroidea de estos compuestos se ejercería interfiriendo el proceso de síntesis de la tiroxina y triyodotironina. Como simultáneamente se libera mayor proporción de hormona tireotropa, la glándula tiroides se hiperplasia con muy pobre o nulo contenido de hormona.

Si a un animal intacto se le administra hormona tiroidea y drogas antitiroideas, no se produce ni la hiperplasia de la tiroides ni descenso del metabolismo basal, lo cual indica que la droga no bloquea las acciones periféricas de la hormona en los tejidos, y que los cambios morfológicos de la glándula dependen de una hiperactividad compensatoria de la hipófisis anterior.

La administración de estos productos a pacientes hipertiroideos produce descenso del metabolismo basal y mejoría de los síntomas clínicos.

Algunos aniones como los percloratos, tiocianatos y nitratos tienen acción antitiroidea que puede ser contrarrestada con la administración de sales de yodo, lo cual indica que tales iones interfieren la fijación de yodo inorgánico en la glándula tiroides. También se ha podido comprobar cuando se administra tiocianatos que, mediante un mecanismo desconocido, el yodo fijado por la tiroides es rápidamente liberado. Todo esto hace pensar que altas concentraciones de yodo en la sangre bloquean la actividad antitiroidea de los tiocianatos, permitiendo a la tiroides sintetizar la tiroxina aunque su capacidad de fijar yodo esté disminuída. Los tiocianatos ya no son empleados con fines antitiroideos debido a su elevada toxicidad y a la inconstancia de sus efectos.

Los derivados de la tioúrea, en contraste con los tiocianatos y otros iones, no interfieren el mecanismo de fijación y almacenamiento del yodo por la tiroides. Sin embargo, pese a que el yodo está almacenado no puede ser incorporado a la molécula de tirosina, y después de cierto tiempo sale de la glándula y es eliminado por la orina.

El inconveniente del empleo de los derivados de la tioúrea es también su toxicidad. Entre el 10 y 15% de los pacientes en tratamiento con tiouracilo, por ejemplo, reaccionan adversamente a la droga. Las urticarias y otras dermatitis, la agranulocitosis, leucopenia, fiebre, hepatitis, etc. no son infrecuentes. Los derivados metil, propil yodotiouracilo han substituído al tiouracilo por su menor toxicidad.

El propiltiouracilo es administrado a la dosis de 50 mg. 4 a 6 veces al día hasta que se observen evidencias de mejoría; entonces se reduce la dosis a 50 mg. una o dos veces al día.

YODO RADIOACTIVO. — Es empleado en el estudio de la capacidad funcional de la tiroides y en el tratamiento de los desórdenes de dicha glándula. Entre los isótopos radioactivos de uso terapéutico, el yodo es el que da los

resultados más definidos y de mayor utilidad. En la mayoría de los casos tiene un período de actividad de 50 a 56 días. Su curso en el organismo es igual al del yodo ordinario o estable.

El yodo radioactivo (I^{131}) emite rayos beta y gama. Los rayos beta tienen una penetración en los tejidos de alrededor de 2.5 mm. y son, en última instancia, los responsables más importantes de la destrucción de las células. En cambio, debido a su alta velocidad y capacidad de penetración, los rayos gama se escapan fácilmente del organismo y contribuyen muy poco al efecto terapéutico. Sin embargo, mediante ellos es posible conocer la cantidad de isótopo almacenado en la glándula, lo que es importante para regular la dosis a seguir administrando y para determinar la capacidad funcional de la tiroides. El yodo radioactivo en sangre circulante está ligado a las proteínas y su valoración nos indica la cantidad de hormona circulante.

El I^{131}, al igual que el yodo estable, es rápidamente atrapado por la tiroides, incorporado en la molécula de tiroxina y depositado en la substancia coloidal del folículo, de donde es lentamente liberado. Es por este motivo que los rayos beta, que son de efecto destructivo, se producen dentro del folículo y actúan casi exclusivamente sobre las células parenquimatosas de la tiroides con poco o ningún daño sobre los tejidos circundantes. Pero si se emplean dosis muy altas de I^{131}, las radiaciones pueden ocasionar daño a la paratiroides, timo, tráquea, etc.

El I^{131} generalmente es empleado en forma de solución, a concentraciones diferentes, ya sea para uso oral o endovenoso. Las dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad y evolución de la enfermedad. El I^{131} es empleado preferentemente en el tratamiento del hipertiroidismo, neoplasia de la tiroides, y para el diagnóstico de desórdenes en la función tiroidea.

GLANDULA PARATIROIDES

La función principal de la glándula paratiroides es participar en el mecanismo que mantiene constante la concentración del calcio iónico en el flúido extracelular, es decir, en la absorción del calcio a través del tracto gastrointestinal, así como su almacenamiento en los huesos, movilización ulterior y su excreción.

Se han hecho muchas investigaciones sobre la probable relación funcional entre hipófisis anterior y glándula paratiroides. Son muy pocas las evidencias de que la actividad paratiroidea esté mediada por alguna secreción de la antehipófisis. El estímulo específico para la secreción de la hormona es la hipocalcemia, y su función más característica es promover la movilización del calcio de los huesos. El mecanismo de este fenómeno no está bien esclarecido. Poco se conoce sobre la constitución química de la hormona paratiroidea. (En rigor, se trata más bien de un extracto). Aun las preparaciones más purificadas no lo están en grado suficiente que permita establecer su fórmula química; sin embargo, todo hace pensar que se trata de una proteína.

Hipoparatiroidismo. — La extirpación de las paratiroides produce el llamado síndrome de tetania paratireopriva, en la que hay disminución notable del contenido de calcio en la sangre. La muerte se produce por falla respiratoria, debido probablemente a espasmo de los músculos de la laringe y diafragma. La inyección de extracto de paratiroides a animales en este estado hace desaparecer la tetania, restaura la calcemia y alivia otros síntomas en el lapso de breves horas, pero si no se repite periódicamente la inyección, reaparece el cuadro.

En la clínica, el hipoparatiroidismo es sólo una de las varias causas de hipocalcemia, y ocurre muy raramente. Cuando se presenta, es casi siempre debido a extirpación de la glándula paratiroides en el curso de una tiroidectomía. Si la hipofunción paratiroidea no es muy deficiente, se presenta un estado de tetania latente que puede persistir por mucho tiempo y que se caracteriza por descenso de la calcemia, aumento del fósforo inorgánico de la sangre, parestesias de las extremidades, espasmos musculares principalmente carpopedal o laríngeo y a veces convulsiones generalizadas.

HIPERPARATIROIDISMO. — El hiperparatiroidismo puede ser la consecuencia de hiperfuncionamiento de la glándula paratiroides o de la inyección repetida de su extracto. Los cambios que se producen son : elevación del calcio iónico a la vez que descenso de fosfatos en el plasma, aumento de la diuresis, así como eliminación renal de cloruros y fosfatos. Más tarde ocurre lo mismo con el calcio. Como consecuencia de su exagerada eliminación se produce un balance negativo de estos iones.

En los animales sometidos a hiperparatiroidismo experimental se presenta disnea, vómito, anorexia, atonía muscular, más tarde poliuria que se transforma en anuria y puede sobrevenir la muerte en coma urémico. La anuria que se presenta bruscamente, se debe posiblemente a la deshidratación producida por el vómito, diarrea y diuresis profusa. En clínica, el hiperparatiroidismo conduce a la osteítis fibrosa generalizada o "enfermedad de Recklinghausen", síndrome que está asociado a la hiperplasia de la glándula o a la presencia de adenomas productores de hormona. Como consecuencia de la excesiva movilización del calcio de los huesos, así como de su eliminación urinaria conjuntamente con la de fosfatos, se presentan síntomas dependientes de hipercalcemia, desórdenes del tracto urinario, rarefacción ósea, funciones hematopoyéticas disminuídas y, en una tercera parte de los casos, la osteítis fibrosa generalizada. En los otros dos tercios, los signos de descalcificación son de poca importancia o no existen. El único tratamiento del hiperparatiroidismo es la extirpación quirúrgica de la glándula. En los animales jóvenes, los extractos de paratiroides retardan el crecimiento.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — La terapia con la hormona paratiroidea no está exenta de peligro. Debe emplearse con discreción y conocimiento pleno de sus acciones, indicaciones y limitaciones, teniendo en cuenta que muchos disturbios del metabolismo cálcico no son de origen paratiroideo. Además, debe ser acompañada de frecuentes determinaciones de calcio y fosfatos en la sangre. Como esta hormona es una proteína, tiene que ser inyectada parenteralmente. Parece que su repetida administración desarrolla tolerancia. Su empleo está limitado al tratamiento precoz de la tetania aguda, en la que además debe inyectarse endovenosamente sales de calcio. De este modo se obtienen resultados inmediatos por efecto del calcio seguido de la acción un tanto retardada del extracto.

DIHIDROTAQUISTEROL. — El dihidrotaquisterol es una substancia sintética que se prepara a partir del ergosterol irradiado, y cuya estructura química guarda relación con la vitamina D. Es la droga de elección para controlar la hipocalcemia crónica. Se le puede administrar por vía oral y, a diferencia del extracto paratiroideo, el organismo no se hace tolerante, es decir que su administración siempre produce los mismos efectos. Debe, sin embargo, de ser usada con cierta prudencia porque su sobredosificación produce niveles tóxicos de calcio en la sangre.

Por lo general, se le emplea a la dosis diaria de 5 a 15 mg. hasta los 8 ó 10 días de iniciado el tratamiento. En los casos urgentes como en la tetania es preciso el empleo de calcio y extracto paratiroideo para controlar rápidamente la sintomatología.

LA CORTEZA ADRENAL

Los conocimientos actuales sobre química de los principios activos de la corteza adrenal son incompletos. De los extractos corticales se han extraído aproximadamente 30 substancias cristalinas pertenecientes al grupo de los esteroides. Posiblemente muchas son intermediarios químicos en el proceso de elaboración de hormonas definitivas. Entre ellas, hay siete que han demostrado actividad de tipo córticosuprarrenal, y son : a) la corticoesterona; b) la dihidrocorticoesterona; c) la desoxicorticoesterona; d) la 17-oxi-desoxicorticoesterona; e) la 17-oxicorticoesterona; f) la 17-oxidehidrocorticoesterona o cortisona, y g) la aldosterona.

La desoxicorticoesterona y sus 17-oxiderivados afectan el metabolismo hidrosalino, pero no el de los carbohidratos. Se les llama mineralocorticoides. Los otros compuestos, a la inversa, afectan el metabolismo de los carbohidratos (glucocorticoides) y tienen poca influencia sobre el metabolismo hidrosalino.

Además de estas substancias aisladas de la córticosuprarrenal, existen otros productos como algunas hormonas sexuales por ejemplo, que afectan la excreción del sodio y potasio y que en consecuencia contribuyen al mantenimiento del normal metabolismo de estas sales.

DESOXICORTICOESTERONA (DOCA)

La desoxicorticoesterona fue aislada por Reichstein. Es uno de los más importantes productos de la corteza adrenal, y tiene un lugar preferente en el tratamiento de la insuficiencia córticosuprarrenal. Sin embargo, no está claramente establecido si este compuesto es el producto hormonal más importante de la corteza adrenal ya que la hidrocortisona, que parece ser la hormona suprarrenal de mayor actividad sobre el metabolismo de los carbohidratos, tiene una considerable capacidad de retener sal.

La desoxicorticoesterona preparada a partir del estigmasterol, que es un esterol ampliamente distribuído en las plantas, a igualdad de peso es mucho menos activa que los concentrados altamente purificados de extractos córticosuprarrenales. Tampoco substituye en todas sus funciones a la hormona natural. Le falta, por ejemplo, la actividad reguladora sobre el metabolismo hidrocarbonado, el cual se altera en la insuficiencia suprarrenal. Pese a que no se le puede considerar como "la hormona suprarrenal", es capaz de prolongar la vida de los animales suprarrenoprivos, por lo que se le usa en la insuficiencia córticosuprarrenal humana.

Su administración en grandes dosis, ya sea en estados de salud o de insuficiencia adrenal, produce retención anormal de sodio y agua, fromación de edema, desarrollo de hipertensión arterial y dilatación cardíaca. El síndrome que se presenta en los animales adrenalectomizados compromete el metabolismo de los carbohidratos, grasas, proteínas, pigmentos, agua y electrolitos. Por ejemplo, se incrementa la excreción de sodio por la orina, bajando sus niveles así como los de bicarbonatos en la sangre. A la vez, aumenta el nivel del potasio. La pérdida de sodio conduce a marcada eliminación de agua y deshidratación, disminución de la volemia y estado de shock.

La administración de potasio a los animales adrenalectomizados intensifica la excreción de sodio y precipita la crisis adrenal.

El metabolismo de las grasas también se altera; aumenta la lipogenesis. La insuficiencia adrenal en el hombre va acompañada a menudo de hiperpigmentación de ciertas zonas de la piel.

La córticosuprerrenal es también esencial, como ya lo hemos señalado, para el normal metabolismo de los carbohidratos. En los animales de experimentación y en los pacientes con insuficiencia suprarrenal se establece un disturbio en el catabolismo de las proteínas que interfiere la gluconeogénesis e incrementa la utilización de los carbohidratos, lo que da lugar a hipoglicemia y extrema sensibilidad a la insulina; a la inversa, los cambios observables en el hipercorticismo son completamente opuestos a los que se presentan en la insuficiencia suprarrenal, es decir que existe hiperglicerina, glucosuria, aumento de tolerancia a la insulina, disminución de tolerancia a la glucosa, etc. A diferencia de lo que ocurre con otras hormonas existen evidencias de que la administración de extracto suprarrenal a dosis moderadamente superiores a las terapéuticas no producen efectos tóxicos. Aparentemente el exceso es eliminado por la orina. En cambio, con la sobredosificación de desoxicorticoesterona sí ocurren fenómenos tóxicos.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — Los extractos de corteza suprarrenal son de gran utilidad en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal. Los enfermos de Addison, por ejemplo, pueden prolongar su supervivencia y reducir notablemente su sintomatología gracias al empleo de estos preparados.

En los estados agudos de la enfermedad y en las llamadas crisis addisonianas se prefiere el empleo del extracto, el que es inyectado endovenosamente en grandes cantidades; pero debido al gran costo de este producto, en los estados crónicos es preferible recurrir a la desoxicorticoesterona y a las sales de sodio.

Si el caso lo requiere, como ocurre en las crisis, el cloruro de sodio puede ser inyectado endovenosamente en soluciones hipertónicas. En los casos crónicos y más o menos estabilizados, el cloruro de sodio se puede dar oralmente a la dosis de 10 a 15 gramos al día. En vista de que la pérdida de cloro no es tan marcada como la de sodio, es preferible dar diariamente 10 gramos de cloruro de sodio y 5 gramos de bicarbonato o citrato de sodio. Además, debe administrarse al paciente una dieta rica en carbohidratos y muy pobre en potasio.

Los cristales de desoxicorticoesterona pueden ser implantados en el tejido celular subscutáneo. También se puede recurrir a la absorción a través de la mucosa sublingual. La absorción gastrointestinal es deficiente.

Casi siempre el tratamiento a base de desoxicorticoesterona, sales de sodio y dieta adecuada, conduce a una mejoría general del paciente. Disminuye la adinamia, somnolencia y pigmentación de la piel; desaparecen los vómitos y aumenta la presión arterial, peso, apetito y temperatura corporal.

Sin embargo, la DOCA no tiene todas las propiedades que se le atribuyen; así, por ejemplo, carece de efecto sobre los eosinófilos circulantes, sobre la tendencia a la hipoglicemia, inflamación o alergia, capacidad de excretar el exceso de agua, etc. En consecuencia, el tratamiento con DOCA no constituye una completa solución del problema de la insuficiencia adrenal. También se ha ensayado el extracto con resultados variables en muchas otras afecciones como asma bronquial, vómitos incoercibles, infecciones agudas, etc.

ALDOSTERONA

Aldoesterona, también llamada electrocortin, es un esteroide recientemente aislado de las glándulas adrenales. Químicamente está muy relacionado a la cortisona y desoxicorticoesterona. Se caracteriza por tener un grupo aldehida. Hasta la actualidad sólo ha sido posible aislarla en muy pequeña cantidad, pero los ensayos preliminares indican que posee un alto grado de potencia biológica.

Se sabe que fracciones amorfas de los extractos adrenales tienen un potente efecto sobre el metabolismo electrolítico y sobre la superviviencia de los animales adrenalectomizados. Es probable que la aldosterona cristalina sea el compuesto responsable de tales acciones.

CORTISONA

La 17-oxidehidrocorticoesterona o compuesto E de Kendall pertenece al grupo de los glucocorticoides.

Acción sobre el metabolismo del agua y electrolitos. — La cortisona da lugar a retención de sodio y agua en los tejidos. A dosis altas puede producir edema y ascitis. Este fenómeno explica en parte el aumento de peso de los enfermos en tratamiento con esta hormona. A la vez que se retiene el sodio, la eliminación de potasio aumenta, pudiendo presentarse alcalosis. En alguno casos la hipopotasemia puede producir síntomas de debilidad, hipotensión arterial y alteraciones electrocardiográficas. Es por esto que durante su administración se recomienda dieta baja en sodio y 2 a 6 gramos diarios de cloruro de potasio. En algunos casos la retención de sodio y agua puede ser lo suficientemente grave que el médico se vea obligado a suspender el tratamiento.

Acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. — La cortisona favorece la síntesis de los hidratos de carbono a partir de las proteínas. Produce, pues, hiperglicemia y glucosuria, lo que es importante tener en cuenta en el caso de los diabéticos.

Acción sobre el metabolismo de las proteínas. — La cortisona acelera el metabolismo proteico, hace negativo el balance nitrogenado. El nitrógeno se elimina en parte por la orina en forma no azoada y en parte es convertido en hidratos de carbono. Es debido a esta propiedad que durante la administración de cortisona, se recomienda dar al paciente una dieta proteica conveniente y el uso de andrógenos como la testosterona y aun mejor el metilandrostenediol que tiene marcado efecto anabólico positivo y muy débil acción virilizante. Cuando existe inversión de la relación albúmina-globulina, ésta tiende a normalizarse. La excreción de creatinina y ácido úrico aumenta, y se altera la excreción de aminoácidos. Parece que la cortisona ejerce su efecto inhibitorio sobre el anabolismo proteico en el músculo, interfiriendo la oxidación de los carbohidratos, la cual provee la energía necesaria para la síntesis de las proteínas, ya que en los animales previamente tratados con cortisona puede apreciarse aumento de la síntesis de proteína en el hígado y que el efecto inhibidor del metabolismo proteico de la cortisona puede ser enmascarado o superado mediante el tratamiento previo con carbohidratos.

Sobre el metabolismo de las grasas. — La cortisona influye sobre la utilización y distribución de las grasas. En el curso de un tratamiento con esta droga se puede presentar acetonuria y la grasa se deposita principalmente en la cara, dando al enfermo facies lunar.

Otras acciones. — a) La cortisona aumenta la secreción gástrica de ácido clorhídrico y pepsina, por lo cual se le contraindica en los pacientes con úlcera péptica. b) Disminuye la resistencia natural a las infecciones. Seligmann ha demostrado que la inyección intraperitoneal de "Candida albicans" a ratones blancos, les produce una infección generalizada de evolución mortal, cuando a la vez se les inyecta cortisona. Cuando en el curso de procesos infecciosos en evolución es necesaria la administración de cortisona, se recomienda la aplicación de antibióticos o quimioterápicos que prevengan la difusión de la infección. c) La cortisona, sobre todo en los tratamientos prolongados, puede producir cambios psíquicos como euforia exagerada y, aunque muy raras veces fenómenos psicóticos. Este efecto desaparece con la supresión del tratamiento. d) Igualmente, con dosis elevadas, y durante un largo tratamiento pueden presentarse síntomas del síndrome de Cushing, como facies lunar, osteoporosis, debilidad muscular, etc. que remiten espontáneamente al suprimir el tratamiento. e) La cortisona disminuye la capacidad perceptiva del dolor, es decir, embota la sensibilidad. Este efecto encierra el peligro de que, por ejemplo, los procesos abdominales agudos sigan un curso desapercibido por el enfermo. f) La cortisona disminuye la capacidad de cicatrización de los tejidos. A dosis usuales no es de serias consecuencias, no retrasa la cicatrización de la piel, por ejemplo, pero en el caso de enteroanastomosis es preciso recordar este fenómeno. g) En el tratamiento prolongado con cortisona se inhibe la producción hipofisaria de su estimulina correspondiente, el ACTH.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN. — La cortisona puede ser administrada por vía oral, en tabletas de 5 a 25 mg. de acetato de cortisona, o mediante inyecciones intramusculares o endovenosas de la suspensión de sus microcristales, en la concentración de 25 a 50 mg. por cc. También existen preparaciones para uso tópico en los ojos, en forma de suspensión en solución salina o de ungüento.

DOSIS. — La dosis varía con la edad y con el tipo de entermedad en que se le indica. En los adultos con reumatismo poliarticular o artritis reumática, se le da en la forma siguiente : el primer día, tres dosis de 100 mg.; el segundo día, dos dosis de 100 mg., y entre el tercero y décimocuarto día, 100 mg. diarios. Este tratamiento puede prolongarse dos semanas más usando dosis diarias de 50 miligramos. En realidad, las dosis por vía oral o intramuscular no son muy diferentes. Sin embargo, la inyección intramuscular produce su efecto de más o menos 24 horas de duración, mientras que las dosis orales tienen efecto de 6 a 12 horas.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — Las aplicaciones terapéuticas más importantes de la cortisona son : a) tratamiento de la artritis reumatoidea, espondilitis reumática, la enfermedad de Still, artritis psoriásica, fiebre reumática, lupus eritematoso diseminado, etc. (enfermedades del mesénquima). Los efectos iniciales son espectaculares, produciéndose rápido alivio de los síntomas. Lo mismo ocurre cuando se emplea ACTH. Pero, sea una u otra droga la que se usa, al suspender su administración se produce la reaparición de los síntomas.

Otras enfermedades que se benefician, aunque en muchos casos sólo temporalmente, con el tratamiento con cortisona o con ACTH, son las enfermedades inflamatorias de los ojos, enfermedades alérgicas como el asma bronquial, fiebre de heno, enfermedad del suero, edema angioneurótico, hipersensibilidad a las drogas, etc. Por último, se le emplea también con éxito en el tratamiento de muchas enfermedades de la piel y otras de muy diversa etiología.

Precauciones y contraindicaciones. — El tratamiento con cortisona o con sus derivados debe hacerse bajo inmediata vigilancia médica. Pueden presentarse reacciones indeseables cuando se emplean altas dosis durante largo tiempo y, en ciertos pacientes, aún con las dosis terapéuticas usuales. En algunos casos en que se usó cortisona han aparecido señales de efecto córticosuprarrenal excesivo como redondez de la cara, ligero hirsutismo, acné, estrías de la piel y pocas veces amenorrea. Todas las reacciones desaparecen con la suspensión del tratamiento.

Se le contraindica en la insuficiencia coronaria o cardíaca grave, en la tuberculosis, sea que se encuentre en actividad o dudosamente cicatrizada. Se le contraindica también en la diabetes grave y en la úlcera péptica, insuficiencia renal, tendencia psicótica latente o manifiesta, en las operaciones quirúrgicas recientes como en las enteroanastomosis, y en la hipertensión arterial.

HIDROCORTISONA

La hidrocortisona es el nombre con que se conoce el compuesto F de Kendall. Tiene efectos semejantes a los de la cortisona, y hay muchos que creen que es el principal producto hormonal de la corteza suprarrenal. Se le aplica en la artritis reumática y enfermedades afines, directamente a la articulación inflamada. Como es fácil deducir, no debe emplearse en las artritis de origen infeccioso como en las gonocócicas y tuberculosas.

Las principales diferencias con la cortisona son : la hidrocortisona es más potente; produce menos euforia y excitación del sistema nervioso central; dada su mayor potencia se le administra en dosis menores con lo que disminuye su toxicidad; es más activa que la cortisona cuando se le usa en instilaciones oculares, en la piel, o se le inyecta en las articulaciones; es más efectiva por vía oral que intramuscular; la excreción de Ketosteroides se incrementa en mayor grado con la hidrocortisona. Sus aplicaciones clínicas son las mismas que las de la cortisona.

Preparaciones. — Se le administra en forma de acetato de hidrocortisona en tabletas de 20 miligramos para uso oral, o suspensión de microcristales a la concentración de 25 mg. por cc. para inyección en las articulaciones o aplicación local en el saco conjuntival.

PREDNISONA. — La prednisona es un derivado corticoesteroide sintético, obtenido por deshidrogenación de los carbonos 1 y 2 del núcleo de la cortisona. Tiene una acción glucocorticoide más potente que la cortisona y que la hidrocortisona sin aumentar la excreción de potasio ni retener sodio en el organismo, como lo hacen las otras hormonas.

Aplicaciones terapéuticas. — En la artritis reumatoidea como en el status asmaticus se le usa a la dosis de 30 ó 40 mg. diarios (6-8 tabletas), disminuyéndola a medida que se controlan los síntomas. También se indica en el lupus eritematoso diseminado, dermatomiositis, periarteritis nodosa, síndrome nefrósico, anemia aplástica, afecciones alérgicas, etc.

PREDNISOLONA. — Es otro corticoide sintético obtenido por deshidrogenación de los carbonos 1 y 2 de la hidrocortisona. También tiene un efecto glucocorticoide mayor que la cortisona e hidrocortisona. Como no retiene sodio, ni aumenta la excreción de potasio, se puede administrar por tiempo prolongado sin restringir el sodio de la dieta ni administrar potasio. Así como la

prednisona, se usa en la artritis reumatoidea, asma bronquial intratable, enfermedades del colágeno y alérgicas.

Se emplean las mismas dosis que con la prednisona. La excesiva administración de cortisona, hidrocortisona, los derivados sintéticos y el ACTH pueden determinar edema generalizado, facies abotagada o "cara de luna", estrías abdominales, hirsutismo; es decir, lo que se ha denominado "Cushing terapéutico".

INSULINA

La insulina cristalizada es una proteína típica con un peso molecular de 34,500. Se le prepara extrayéndola del páncreas de buey, cerdo y otros animales, empleando diferentes métodos. La insulina cristalizada tiene una potencia de 22 unidades por miligramo.

Scott ha podido determinar que la insulina cristalizada contiene zinc en su molécula y que la adición de una solución de este metal a una solución amorfa de insulina facilita enormemente la cristalización de este producto biológico. Cabe mencionar que el zinc se encuentra normalmente en el páncreas.

La insulina es destruída por la pepsina y tripsina; en consecuencia, no produce efecto cuando es administrada oralmente, y precipita con las substancias que precipitan las proteínas. Es soluble en alcohol al 80% pero no en el de 95%. Es rápidamente destruída por los álcalis y es más estable en soluciones ácidas. En animales de experiencia la inyección de dosis suficientes de insulina puede bajar la glicemia a límites de 0.04, 0.03 gr.% o menos aún.

En tales condiciones el animal se muestra intranquilo, su cociente respiratorio aumenta lo que indica un aumento en el consumo de azúcar, y pronto entra en convulsiones y coma. Este estado se debe únicamente a deficiencia de azúcar en la sangre y no a acción de la insulina sobre el sistema nervioso central, y puede ser detenido de inmediato con la inyección endovenosa de solución hipertónica de glucosa. Cuando alcanza el estado convulsivo, no sólo es metabolizada la glucosa de la sangre y tejidos, sino también el glucógeno del hígado y músculos. En algunos casos de marcada hipoglicemia insulínica, la inyección de adrenalina da buenos resultados. El efecto depende de las reservas de glucógeno en el hígado.

El mecanismo de acción de la insulina no está claramente establecido; existen, sin embargo, varias teorías que tratan de explicarlo. Se ha creído originalmente que la insulina es esencial para el metabolismo de los carbohidratos, pero experiencias en animales hepatectomizados y pancreatectomizados demuestran que la glicemia desciende, lo que revela que aun en ausencia de insulina se produce combustión de los carbohidratos. Pero también es evidente que la deficiencia de esta hormona interfiere el normal metabolismo de los hidratos de carbono; que en la diabetes el metabolismo de las proteínas y grasas está exagerado y que existe una falla en el almacenamiento de glucógeno en el hígado y músculos.

El desdoblamiento exagerado de proteínas da lugar a la formación de glucosa (gluconeogénesis), lo cual contribuye a mantener elevada la glicemia. La excesiva oxidación de grasas da lugar a aumento de cuerpos cetónicos (quetogénesis) en la sangre y tejidos y a su presencia en la orina con la instalación de quetosis y acidosis.

Ultimamente se ha podido establecer que además de la insulina hay otras hormonas que tienen gran influencia en el metabolismo de los carbohidratos.

Sobre las acciones de la insulina influyen las hormonas de la antehipófisis y de la córticosuprarrenal. La extirpación de la hipófisis en un animal pancreatoprivo, reduce la gravedad de la diabetes (Houssay), y los extractos de antehipófisis tienen acción diabetógena. Asímismo, los animales hipofisectomizados son muy sensibles a la insulina.

Por último, se ha demostrado que en los animales con diabetes experimental, la gravedad del síndrome puede disminuir mediante la adrenalectomía y puede acentuarse por la inyección de algunos esteroides adrenocorticales.

CLASES DE INSULINA. — Se han preparado varios tipos de insulina, pero los más usados en terapéutica son : 1) La amorfa, extraída en forma de polvo de los islotes de Langerhans del páncreas de buey o cerdo. 2) La insulina regular o cristalina obtenida mediante cristalización de la insulina amorfa en presencia de zinc. La rapidez del inicio del efecto hipoglicemiante, así como la duración de su acción (5-6 horas), son similares a los de la insulina amorfa. 3) La insulina NPH, cuyas siglas significan : N neutral (pH 7.2) ; P protaminozíncica; H Hagerdon es decir procedente de los laboratorios del célebre investigador Hagerdon de Copenhague. Esta insulina tiene, pues, protamina y zinc a un pH 7.2 con lo que se retarda su absorción. El inicio de su efecto así como su duración, son intermedios entre los de la insulina regular y los de la insulina protaminozíncica. 4) La insulina protaminozíncica, que es la combinación de insulina protamínica y zinc con una solución amortiguada.

En esta insulina, la substancia activa se halla en el precipitado lechoso y no en el sobrenadante. Su efecto dura 2 ó 4 veces más que el de la insulina sin modificar, pudiendo alcanzar hasta 48 y 72 horas. Nunca debe administrarse por vía endovenosa. El objeto de obtener las insulinas de acción prolongada como la NPH y la protaminozíncica ha sido aliviar el inconveniente de las inyecciones repetidas de insulina regular y mantener la glicemia continuamente baja sin las grandes oscilaciones que se operan con la insulina de acción rápida y corta.

INDICACIONES GENERALES DE LA INSULINA. — La diabetes no siempre debe tratarse con insulina. A veces basta con una dieta bien balanceada para que descienda el azúcar sanguineo y remitan los síntomas. No obstante es imprescindible el uso de insulina en la diabetes de los niños, así como en los adultos cuando se complica con procesos infecciosos por ejemplo o estos pacientes han de ser sometidos a intervenciones quirúrgicas o se encuentran gestando o en estado de coma. Igualmente debe usarse cuando el diabético es incapaz de mantener su peso y energía normal sin hiperglicemia y glucosuria.

INDICACIONES DE LA INSULINA AMORFA Y REGULAR. — Como su acción es rápida, se le prefiere en los casos de urgencia como en las complicaciones, en el coma, en las infecciones agudas y crónicas, en los casos quirúrgicos y en el alumbramiento, en los niños muy pequeños y como complemento en la terapéutica básica con insulina NPH o con la protaminozíncica.

INDICACIONES DE LA INSULINA NPH. — Como tiene un efecto más prolongado que la insulina regular, se le usa en los casos en que se requieren dosis múltiples de esta insulina y para evitar la terapéutica combinada de insulina protaminozíncica y regular.

INDICACIONES DE LA INSULINA PROTAMINOZÍNCICA. — Por su acción prolongada y efecto retardado debe emplearse sólo en casos benignos a razón de

30 U. cada 24 horas, más o menos. En casos que requieren tratamiento más intensivo es necesario una terapia de base con esta insulina complementándola con varias dosis de insulina regular.

Dosis. — Están sujetas a la capacidad metabólica de cada enfermo. Cuando el diabético no tiene complicaciones es preferible balancear la dieta durante 2 ó 3 días controlando el azúcar en sangre y orina sobre todo, media hora después de los alimentos a fin de valorar su capacidad metabólica. En seguida se administra 5 ó 10 U. diarias y se va aumentando de acuerdo con los hallazgos de glucosa en orina. La reacción de Benedict en orina debe hacerse por lo menos tres veces al día a fin de orientarse en las variaciones diarias de la glucosuria, lo que permite hacer un reajuste en la distribución de las dosis de insulina.

Cuando se da sólo insulina protaminozíncica es mejor aplicarla antes del desayuno. Se comienza con 10 U. aumentando 10 U. cada día hasta alcanzar 30 — 40 U. En los casos graves, se acompaña de pequeñas dosis de insulina corriente durante el día.

Cuando se da insulina NPH, por lo general se aplica 10 U. de inicio y se aumenta diariamente en 3 a 5 unidades hasta que la orina del enfermo al levantarse esté casi libre de azúcar. Si la glucosuria persiste, se debe agregar dosis más pequeñas de insulina antes de la comida.

SULFODERIVADOS HIPOGLICEMIANTES

La primera observación sobre la acción hipoglicemiante de ciertos derivados de las sulfonamidas corresponde a Janbon y col. en 1942. En 1955, Achelis, Hardebeck y otros descubrieron la acción hipoglicemiante de la *carbutanida* o BZ 55 en los conejos, en el hombre normal y en el diabético. Comercialmente se conoce este producto con los nombres de Nadisan e Invenol. Este derivado de la sulfonilúrea administrado por vía oral produce hipoglicemia en el animal intacto pero no en el pancreatectomizado y en el que sufre de diabetes aloxánica, por lo que se pensó que la droga actuaba estimulando la producción de insulina endógena. Como se ha demostrado daño de las células alfa de los islotes de Langerhans con dosis altas de carbutamida, se pensó que esta droga inhibía la producción de glucagon. De otro lado, Root ha demostrado que la carbutamida potencia la acción de la insulina exógena y muy recientemente se ha encontrado que favorece el acúmulo de glucógeno en el hígado. En realidad, el mecanismo de esta acción hipoglicemiante no está aún completamente esclarecido.

Otro derivado de la sulfonilurea es la *tolbutamida*, que en el comercio se le llama Orinase o Rastinon. Sus acciones son semejantes a las del anterior y también se le usa en el tratamiento oral de la diabetes humana.

Ambas drogas al ser introducidas en la terapéutica suscitaron gran entusiasmo, estimándose que venían a resolver el problema de la administración parenteral de insulina en el diabético. La verdad es que hasta ahora la insulina es irremplazable. La experiencia ha enseñado que los sulfoderivados son ineficaces en el tratamiento de la diabetes grave y que su uso queda restringido a la terapéutica de mantenimiento en los casos benignos, y muchas veces con resultados desalentadores. Como esquema de tratamiento para un paciente que necesita 40 U. diarias de insulina, se indica 2.5 gr. de Invenol o Rastinon de inicio, de preferencia en la mañana; 1.5 gr. al siguiente día, y en adelante 1 gr. diario, o sea 2 tabletas, como dosis de mantenimiento. El paciente debe estar siempre supervigilado por el médico y sometido al obligado control de la glucosuria.

HORMONAS SEXUALES

En este capítulo consideramos a las hormonas femeninas y masculinas.

Hormonas femeninas: estrógenos

El término estrógeno no se refiere a una simple substancia sino que es el nombre genérico de muchos compuestos que tienen la propiedad común de ejercer acción estrogénica, y engloba hormonas del ovario así como substancias sintéticas que difieren químicamente de los estrógenos naturales pero que tienen actividad biológica similar.

ESTROGENOS NATURALES. — Allen y Doisy en 1932 comprobaron que los extractos de ovario tienen efecto estrogenético, es decir que son susceptibles de producir cambios morfológicos y funcionales semejantes a los de las dos primeras semanas del ciclo estral o menstrual.

Más tarde, Doisy extrajo la *estrona o foliculina* de la orina de mujer embarazada. Los efectos de esta hormona son semejantes a los de los extractos de ovario, por lo que la consideró como la verdadera hormona femenina. Casi al mismo tiempo, Butenand realizó la purificación de la estrona. Posteriormente en distintos laboratorios y Universidades se aisló el *estradiol*, que representa la verdadera hormona estrogénica; particularmente la forma alfa que es mucho más activa que la estrona (la forma beta casi carece de efectos farmacológicos).

También se han aislado los derivados del estradiol : el estriol, la equilina y equilinina, y se ha comprobado que la actividad de estos productos con respecto a la estrona es la siguiente : el *estradiol* es de 4 a 8 veces más activo. El *estriol* es 10 veces menos activo. La *equilina* tiene efectos 3 veces menores, y la equilinina, a su vez, es 10 veces más activa.

ESTRADIOL

Esta hormona se encuentra en la orina de la mujer embarazada, en el ovario y la placenta, en el plasma y orina de la yegua embarazada, en el testículo e incluso en algunas plantas como la palmera y el sauce.

ACCIONES DEL ESTRADIOL. — El estradiol comanda la aparición de los caracteres sexuales primarios (desarrollo del ovario, útero, vagina, etc.). Su ausencia da lugar a hipoplasia genital.

Llegada la época de la pubertad (entre los 12 y 16 años) comienza la maduración periódica ovular que se traduce por el ciclo menstrual. Las hormonas estrogénicas son indispensables en la producción de la fase proliferativa del miometrio y endometrio de las dos primeras semanas del ciclo estral. Además, el estradiol determina la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como el crecimiento y distribución del cabello, predominio del diámetro pelviano sobre el escapular, distribución de la grasa, desarrollo de mamas y pelvis, timbre de voz y caracteres psicológicos que diferencian al sexo femenino del masculino. La falta de estas hormonas da lugar a la aparición de caracteres virilizantes.

El estradiol sensibiliza a los órganos genitales a la acción de las estimulinas coriónicas. Tiene acción éxcitomotora uterina; en mujeres gestantes, una hiperproducción o la administración de elevadas dosis puede ser causa de aborto, aunque este efecto es discutido.

Se supone que la acción del estradiol sobre el útero es de tipo colinérgico, es decir, por intermedio de la acetilcolina. Además, el estradiol aumenta la permeabilidad de los capilares del útero, pues se observa una mayor fijación del azul de tripán sobre este órgano previamente sensibilizado por el estradiol.

Este, al actuar por un tiempo prolongado, deprime la producción de folículoestimulina del lóbulo anterior de la hipófisis. También facilita la fijación de calcio en los huesos y aunque discreta y transitoriamente, produce balance positivo del metabolismo proteico. Dosis altas aumentan la glicemia. Al contrario, sobre el hígado produce efecto glucogenético. Existe cierto antagonismo entre las vitaminas del complejo B y el estradiol, de tal modo que dosis elevadas de esta hormona desarrollan fenómenos polineuríticos en animales con avitaminosis B subclínica. Además, en el curso de un tratamiento prolongado y con fuertes dosis de estradiol, pueden aparecer efectos hepatotóxicos, especialmente degeneración vacuolar que puede ser prevenida mediante el empleo de vitaminas del complejo B. El estradiol tiene efecto insulino estimulante. Se ha observado cierto efecto terapéutico en animales con diabetes experimental. En muchas especies de mamíferos, la administración de estrógenos durante el embarazo puede producir aborto; sin embargo, no existen evidencias de que tal efecto se produzca en la mujer, en quien más bien es empleado para prevenir el aborto. Es posible antagonizar algunas acciones de los andrógenos mediante la administración de estrógenos, y viceversa.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — 1) En el tratamiento sintomático de los estados climatéricos o de los producidos por extirpación de los ovarios. Al llegar a la menopausia se produce la desaparición de las reglas, proceso que se acompaña de una serie de disturbios principalmente neurovegetativos, tales como inapetencia, taquicardia, hipertensión, vasodilatación —en particular de la cara— dando la sensación de bochorno o llamarada, insomnio y a veces estados neuróticos. En estos casos las hormonas estrogénicas actúan en forma sintomática. Su administración produce notable alivio de tales síntomas, pero no restablecen el ciclo estral. 2) En los casos de amenorrea y dismenorrea la administración de estas hormonas puede corregir tales irregularidades. Es conveniente estudiar previamente la causa de estos disturbios y llegar a la conclusión de que obedecen a falta de estrógenos. Es frecuente en tal caso que se les emplee asociados a programas, siguiendo principios de acuerdo con cada caso. 3) En la frigidez sexual femenina, los estrógenos favorecen la libido. 4) En el tratamiento de la hipoplasia genital femenina y deficiente desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. 5) Como coadyuvante en el tratamiento de la úlcera péptica. 6) En el cáncer de la próstata. (Aunque los estrógenos no causan la desaparición o muerte de las células tumorales, ejercen un efecto paliativo. Incluso en forma temporal pueden llegar a inhibir el desarrollo tumoral). 7) En el tratamiento sintomático de la angina de pecho e infarto del miocardio. 8) En cierta metrorragia de carácter funcional, debida a atrofia del endometrio por falta de proliferación. 9) Por último, se les usa en la enfermedad de Paget y en la osteoporosis de la menopausia, porque favorecen la fijación de calcio, estimulan el metabolismo proteico y confieren mayor potencia a la musculatura. 10) Se les utilizó en el tratamiento de las vaginitis gonorreicas de las niñas. En la actualidad ya no se les emplea porque se dispone de antibióticos que son más efectivos en el tratamiento de esta enfermedad.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS. — Se utiliza las vías intramuscular, oral, sublingual, o la implantación directa de cristales en el tejido celular subcutá-

neo. Se les dosifica en unidades. En el comercio se expenden bajo la forma de ampolletas, lingüetas, supositorios, etc. En general, 1 mg. de droga equivale a 10,000 unidades internacionales.

Por vía *intramuscular*, se administran en solución oleosa, para retardar su absorción. El efecto se presenta después de algunas horas y dura varios días.

Por vía *oral*. No debe usarse la vía oral salvo que se apliquen dosis elevadas, porque los estrógenos son en parte destruídos por los jugos gastrointestinales. El derivado del estradiol en forma de éster de ácido benzoico es activo por vía oral. Lo mismo ocurre, como veremos, con su derivado etinilo (Etinillestradiol). Los estrógenos sintéticos sí son absorbidos por el tracto gastrointestinal casi sin perder actividad.

La vía *sublingual*. Se utiliza esta vía para la administración del producto en forma de tabletas que se aplican debajo de la lengua; no se degluten; simplemente se dejan diluir para favorecer su absorción por la mucosa. En esta forma se salva la barrera de los jugos digestivos.

Los supositorios vaginales fueron utilizados en las vaginitis gonocócicas.

También se emplea la vía subcutánea, mediante la implantación de cristales puros de estradiol en el tejido celular de la pared anterior del abdomen, por ejemplo. Debido a su absorción difícil su efecto se mantiene por tiempo prolongado.

Estrógenos sintéticos

ESTILBENOS

Los estilbenos son productos sintéticos. Su farmacodinamia es semejante a la de los estrógenos, en cuyo reemplazo se les usa. Entre los estilbenos destaca el *dietilestilbestrol*, cuya actividad estrogénica fue descubierta por Dodds y colaboradores en 1936, y sus derivados el hexestrol, benzestrol, mestilbol, dienestrol, etc. Estos productos son menos potentes, pero a la vez, menos tóxicos que el dietilestilbestrol. Aunque aparentemente los estilbenos guardan muy poca relación química con los estrógenos naturales, en el organismo son transformados en estos últimos y ejercen las mismas acciones.

El uso de los estilbenos presenta algunas ventajas : se absorben fácilmente por vía oral, sin ser afectados por los jugos gastrointestinales, siendo su costo menor que el de los naturales.

El dietilestilbestrol y derivados poseen acciones semejantes. En general, estos compuestos son más activos que la estrona, pero inferiores al estradiol.

Los inconvenientes más importantes que poseen son su relativa toxicidad. Hay un 10 ó 20% de personas que no los toleran bien, presentando anorexia, vómitos, diarreas y otros disturbios gastrointestinales. También son hepatotóxicos, pero estos fenómenos sólo se presentan cuando han sido administrados sin control ni vigilancia médica.

Estrógenos semisintéticos

ETINILESTRADIOL

Si a la molécula del estradiol se agrega un radical etinilo, aparece un nuevo compuesto de gran estabilidad química y resistencia a los jugos gastrointestinales. Este producto llamado etinilestradiol, y que es el único representante del grupo de los estrógenos semisintéticos, se administra por vía oral. Es 10

veces más resistente que el estradiol por esta vía. Permite, pues, la estrogenoterapia oral con pequeñas dosis de droga y la consiguiente facilidad de adquisición por el paciente.

PROGESTERONA

La progesterona es segregada por el cuerpo lúteo, durante la segunda mitad del ciclo menstrual. Comanda los cambios miometriales y endometriales de la fase secretora o segundo período del ciclo estral, y así prepara el endometrio para la anidación. Si se produce el embarazo, se sigue segregando porque es esen cial para su curso normal, condicionando y asegurando la anidación y mantenimiento del embarazo. Su insuficiencia es causa de aborto. Durante las primeras semanas de la gestación, la secreción de progesterona está a cargo del cuerpo lúteo, pero durante los dos últimos trimestres de la gestación, es elaborada en grandes cantidades por la placenta. A diferencia de los estrógenos, la progesterona no produce grandes efectos generales.

Tiene acción antigonadotropa, es decir, inhibe a la hormona lúteoestimulante segregada por el lóbulo anterior de la hipófisis. La progesterona posee acción de tipo desoxicorticoesterona, especialmente sobre el metabolismo del cloruro de sodio. Bajo la acción de fuertes dosis disminuye la eliminación de esta sal.

Carece de efectos por vía oral, porque es destruída por los jugos digestivos. Empero, existe otro producto, la etiniltestoterona, llamada también anhidroxiprogesterona, efectiva por esta vía y que se prepara por síntesis a partir de la progesterona.

Aplicaciones terapéuticas. — 1) En las metrorragias cuando el endometrio no adopta los cambios secretorios de la segunda fase del período menstrual. 2) Como antiabortivo. 3) En el síndrome hiperfolicular, caracterizado por menstruaciones abundantes. 4) En el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea (esta aplicación se debe a la observación de que en el curso del embarazo se alivian los síntomas de la artritis).

Como resulta costosa y difícil su extracción a partir de los ovarios, se han ideado preparados sintéticos a partir de productos vegetales, obtenidos principalmente de las saponinas.

GONADOTROFINAS, GONADOTROPINAS, O GONADOESTIMULINAS

Las gonadotrofinas estimulan la producción de hormonas del ovario y testículos. Son de dos tipos :

1) Las *hipofisarias*, que se producen durante toda la vida sexual de la mujer y que, a su vez, comprenden : a) la *gonadoestimulina A* o *folículoestimulina*, que es la causante de la maduración y ruptura del folículo de Graaf, y b) la *gonadoestimulina B o lúteoestimulina*, es la responsable de la degeneración del cuerpo amarillo y de la producción de progesterona.

2) Las *gonadoestimulinas placentarias A y B*, *prolanes o estimulinas corió-nicas*, cuya presencia en la orina es responsable de la estimulación del ovario, lo cual es la base de algunos tests del embarazo. Tienen efectos semejantes a las estimulinas hipofisarias, pero se diferencian en que no determinan la ruptura folicular en los animales superiores.

Para que las gonadoestimulinas ejerzan sus efectos es necesario que los ovarios estén en condiciones de responder a la estimulación. No ocurre así en los casos de atresia ovárica.

Las gonadotrofinas son de naturaleza proteica, por lo cual deben ser administradas parenteralmente.

Aplicaciones terapéuticas. — Las gonadotrofinas se aplican: 1) En el síndrome adiposo genital. 2) En los casos de esterilidad femenina por falta de maduración folicular o incapacidad de anidación del huevo. 3) En el tratamiento preventivo del aborto, para estimular la producción de progesterona. 4) En las dismenorreas por falta de luteinización. 5) En el criptorquidismo o falta de descenso testicular a las bolsas (parece que ésta es su aplicación más importante).

Las gonadotrofinas pituitarias son usadas en menor proporción que las coriónicas, que son mucho más fáciles de preparar.

HORMONAS SEXUALES MASCULINAS

ANDROSTERONA Y TESTOSTERONA

La Androsterona fue aislada por Butenandt en 1931, quien notó que esta substancia aumenta el crecimiento de la cresta del gallo tierno o castrado, fenómeno que sirve en el biodosaje de las hormonas testiculares. Poco después, el mismo investigador aisló la *dihidroandrosterona*, que es un producto del metabolismo de la androsterona, y tiene menores efectos.

Más tarde (1935), David y colaboradores encontraron la *testosterona*, que es diez veces más activa que la androsterona y viene a ser la verdadera hormona masculina, que poco después fue sintetizada por Ruzicka.

Acciones. — Las hormonas sexuales masculinas son necesarias para la aparición de los caracteres sexuales primarios, como son el desarrollo de los testículos, el pene, próstata, vesícula seminal, etc. Su ausencia da lugar a la hipoplasia de estos órganos. También son indispensables en la espermatogénesis.

Entre las hormonas masculinas y los estrógenos existe antagonismo. La testosterona tiene acción antiestral. Los andrógenos producen masculinización de la hembra, es decir, crecimiento exagerado del clítoris, hirsutismo, cambio en el timbre de voz, aumento de las masas musculares, etc. La testosterona es necesaria en la aparición de los caracteres sexuales secundarios como crecimiento del vello y barba, voz, predominio del diámetro escapular sobre el pelviano, caracteres psicológicos masculinos, etc. Condiciona el descenso del testículo. Su insuficiencia produce criptorquidia.

Su administración continuada inhibe la producción de gonadoestimulinas por el lóbulo anterior de la hipófisis. Posee acción metabólica positiva y se utiliza en el ahorro de proteínas cuando hay balance desfavorable de nitrógeno. Bajo su acción disminuye la excreción urinaria de nitrógeno, potasio y fósforo, y se observa un balance positivo de estos elementos, lo que está en relación con la formación de nuevos tejidos.

La observación clínica de que la extirpación de los ovarios retarda en cierto grado la evolución del cáncer de la mama y de otras afecciones tumorales de la mujer, dio lugar al concepto de que los estrógenos favorecen el desarrollo y evolución neoplásicos. Basados en este concepto y en el hecho de

que los andrógenos inhiben o neutralizan a los estrógenos circulantes, Loeser, Ulrich y otros investigadores administraron altas dosis de testosterona a enfermas de cáncer mamario, con resultados muy halagadores. La testosterona constituye, después de la cirugía y la radioterapia, un excelente recurso terapéutico paliativo en el cáncer avanzado, inoperable, o con metástasis óseas.

Aplicaciones terapéuticas. — 1) En el hipogonadismo ; 2) en la criptorquidia; 3) en el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas como la enfermedad de Raynaud ; 4) en el tratamiento sintomático del cáncer de la mama, como auxiliar de la radioterapia, etc.; 5) en la impotencia sexual masculina (aunque a veces produce resultados contradictorios) ; 6) en el tratamiento sintomático de las alteraciones psicológicas y neurovegetativas de lo que podríamos llamar el climaterio masculino. Está comprobado que el nerviosismo, disminución de la libido y de la potencia sexual, insomnio, irritabilidad, etc. resultante de la disminución en la producción de hormona sexual masculina, pertenece al climaterio masculino ; 7) para corregir ciertos tipos de astenia y adinamia, pero es conveniente recordar que la astenia puede ser causada por algún proceso de otro orden, obteniéndose resultados contraproducentes con la administración de andrógenos ; por ello, previamente, se debe estar seguro de que los síntomas son debidos a deficiencia androgénica ; 8) en el ahorro de proteínas, en los casos de metabolismo negativo de proteínas, como ocurre en algunas enfermedades consuntivas o durante la administración de ACTH, cortisona o sus derivados ; 9) se le utiliza en la galactorrea y sus complicaciones ; 10) en la metrorragia hiperfolicular, pero se debe recordar que un tratamiento prolongado puede dar lugar a fenómenos virilizantes.

Dosis y vías de administration. — Se le administra en forma de propionato de testosterona a la dosis de 5 a 25 mg. La testosterona es inactiva por vía oral, pero su derivado metílico, la metiltestosterona actúa por esta vía y se expende en forma de tabletas de 5, 10 y 25 mg.

Por último, el preparado ciclopentilpropionato de testosterona ejerce acción más prolongada que el propionato y puede ser administrado con intervalos de una semana y si la dosis es elevada (100 mg.) pueden bastar inyecciones cada 28 días.

METILANDROSTENEDIOL

Es un esteroide de acción anabólica con muy escasas propiedades virilizantes y de baja toxicidad. Es una substancia conocida desde 1935 y estrechamente relacionada con la metiltestosterona. Su acción virilizante equivale a 1/20 ó 1/50 de la que posee la testosterona. También favorece el ahorro de proteínas y nitrógeno, por lo que se le emplea con este fin. A pesar de ser poco virilizante, tiene cierto antagonismo con los estrógenos.

Aplicaciones terapéuticas. — 1) En el cáncer mamario ; 2) en la osteoporosis y osteítis deformante ; 3) para establecer el balance positivo de proteínas ; 4) para corregir los trastornos de la menopausia.

Administración simultánea de andrógenos y estrógenos

En los últimos años se ha visto la importancia de la asociación de estrógenos y andrógenos, la que aparentemente resulta paradójica ; pero se basa en que las hormonas femeninas son también producidas por los testículos y que las masculinas tienen función importante en los procesos fisiológicos del ovario. Al administrar ambas hormonas en forma simultánea, tanto en hom-

bres como en mujeres, no se hace otra cosa que dar substancias que se encuentran de modo natural en ambos sexos y que tienen gran importancia fisiológica.

Se recomienda su asociación : 1) en los estados de insuficiencia de cada una de las hormonas ; 2) para contrarrestar los efectos indeseables de la administración aislada de una sola de ellas ; 3) para reforzar mutuamente los efectos favorables de ambas.

Por ejemplo, en la menopausia la administración exclusiva de estradiol puede producir metrorragia, en cambio la asociación anterior no produce este efecto y más bien se refuerzan sus acciones benéficas. En general, este mutuo refuerzo de acciones favorables se traduce por estímulo en el ahorro de proteínas, vasodilatación periférica, alivio sintomático en el cáncer de la mama, y mejora del metabolismo y fijación del calcio en los casos de osteoporosis.

Conviene recordar, sin embargo, que con la asociación de ambas hormonas se favorece la retención tisular de sodio y la aparición consiguiente de edema.

La proporción en que se asocia estas hormonas es de 20 a 50 partes de testosterona por 1 de estradiol.

REFERENCIAS

ABELS, J.C., YOUNG, N.F. and H.C. TAYLOR, Jr. Effects of testosterone and testosterone propionate on protein formation in man. Journ. Clin. Endocrinol., 4, 198, 1944.

ALLEN, W.M. The biological activity of varios estrogens. South Med. Journ., 37, 270, 1944.

ASPER, S.P., Jr., SELENKOW, H.A. and C.A. PLAMONDON. A comparison of the metabolic activities of 3,5,3'-L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxedema. Bull. John. Hopkins Hosp., 93, 164, 1953.

BAEHR, G. and L.J. SOFFER. Treatment of disseminated lupus erythematosus with cortisone and adrenocorticotropin. Bull. New York Acad. Med., 26, 229, 1950.

BARR, D.P. Critical evaluation of thiouraci and the never related compounds in treatment of thyroid disease. Bull. New York Acad. Med., 24, 287, 1948.

BARTTER, F.C. The parathyroids. Ann. Rev. Physiol., 16, 429, 1954.

BEIERWALTES, W.H. Exophthalmos and thiouracil therapy. Arch. Int. Med., 81, 364, 1948.

BOLAND, E.W. Prednisone and Prednisolone therapy in reumatoid arthritis. J.A.M.A.., 160, 613, 1956.

BORDLEY, J.E. Observation on changes taking place in upper respiratory tract of patients under ACTH and cortisone therapy. Bull, John Hopkins Hosp., 87, 415, 1950.

BRADBURY, J.T. and W.E. BROWN. Absortion and excretion of chorionic gonadotropin administered intramusculary in women. Journ. Clin. Endocrinol., 8, 1037, 1948.

BRAVERMAN, A.E., DREY, N.W. and S. SHERRY. Experience with Orinase in the management of adult diabetes. Metabolism, 5, 911, 1956.

BRICK, I.B. and L.H. KYLE. Jaundice of hepatic origin during the course of methyltestosterone therapy. New England Journ. Med., 246, 176, 1952.

BRUNSTING, L.A., SLOCUMB, C.H. and J.W. DIDCOCT. Effects of cortisone on acute disseminated lupus erythematosus. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 25, 479, 1950.

CAREY, R.A., HARVEY, A.M., HOWARD, J.E. and W.L. WINKENWERDER. Effect of adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisone on course of chronic bronchial asthma. Bull. Johns Hopkins Hosp., 87, 387, 1950.

CATZ, B. and P. STARR. Metabolic, isotopic, and pathological differences between sodium-5-iodo-2-thiouracil and thiouracil plus potassium oiodide. Am. Journ. Med. Scien., 225, 178, 1953.

COPE, O. The endocrine aspects of enlargement of the parathyroid glands. Surgery, 16, 273, 1944.

CHAPMAN, E.M. and R.D. EVANS. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. J.A.M.A., 131, 86, 1946.

DE BODO, R.C., KURTZ, M., ANCOWITS, A. and S.P. KIANG. Anti-insulin and diabetogenic actions of purified anterior pituitary growth hormone. Am. Journ. Physiol. 163, 310, 1950.

DEISS, W.P., ALBRIGHT, E.C. and F.C. LARSON. Comparison of in vitro serum protein binding of thyroxin and triiodothyronine. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 84, 513, 1953.

DOLGER, H. The mangement of insulin allergy and insulin resistance in diabetes mellitus. Med. Clin. North America, 36, 783, 1952.

EMMENS, C.W. Precursors of oestrogens. Journ. Endocrinol., 2, 444, 1941.

ENGEL, P. A study on inactivation of ovarian hormones by the liver. Endocrinology, 35, 70, 1944.

FEINBERG, S.M., DANNENBERG, T.B. and S. MALKIEL. ACTH and cortisone in the allergic manifestations. Journ. Allergy, 22, 195, 1951.

FEVOLD, H.L., LEE, M., HISAW, F.L. and E.J. COHN. Studies in physical chemistry of anterior pituitary hormones, separation of 5 anterior pituitary hormones into different fractions by isoelectric and ammonium sulfate precipitation. Endocrinology, 26, 999, 1940.

GAUDINO, M. and M.F. LEVITT. Influence of adrenal cortex on body water distribution and renal function. Journ. Clin. Investig., 28, 1487, 1949.

GOLDNER, M.G. and G. GOMORI. Studies on mechanism of alloxan diabetes. Endocrinology, 35, 241, 1944.

HALLAS-MOLLER, K., JERSILD, M., PETERSON, K. and J. SCHLICHTKRULL. Zinc insulin preparations for single daily injection. Clinical studies of new preparations with prolonged action. J.A.M.A., 150, 1667, 1952.

HARRISON, H.E. and D.C. DARROW. Distribution of body water and electrolytes in adrenal insufficiency. Journ. Clin. Investig., 17, 77, 1938.

HECKEL, N.J. and J.H. Mc DONALD. The effects of testosterone propionate upon the spermatogenic function of the human testis. Ann. New York Acad. Scien., 55, 725, 1952.

HELLER, C.G. and G.B. MYERS. Male climateric its symptomatology, diagnosis and treatment. J.A.M.A., 126, 472, 1944.

HELLER, C.G. and W.O. NELSON. Classification of male hypogonadism and a discussion of the pathologic physiology, diagnosis and treatment. Journ. Clin. Endocrinol., 8, 345, 1948.

HOFFMAN, J. Present concepts of the physiology and endocrinology of menstruation. Med. Clin. North America, 32, 1485, 1948.

HOMBURGER, F., DART, R.M., BONNER, C.D., BRANCHE, G., Jr., KASDON, D.C., and W. H. FISHMAN. Some metabolic and biochemical effects of methylandrostenediol. Journ. Clin. Endocrinol., 13, 704, 1953.

HOUSSAY, B.A. Hypophysis and metabolism. New England Journ. Med., 214, 961, 1936.

HURXTHAL, L.M., HARE, H.F., HORRAX, G. and J.L. POPPEN. The treatment of acromegaly. Journ. Clin. Endocrinol., 9, 126, 1949.

INGLE, D.J. The functional interrelationship of the anterior pituitary and the adrenal cortex. Ann. Int. Med., 35, 652, 1951.

KASDON, S.C., FISHMAN, W.H., DART, R.M., BONNER, C.D. and F. HOMBURGER. Methylandrostenediol in palliative treatment of breast cancer. J.A.M.A., 148, 1212, 1952.

KINSELL, L.W., BALCH, H.E. and G.D. MICHAELS. Accentuation of human diabetes by pituitary growth hormone. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 83, 683, 1953.

KINSELL, L.W., MICHAELS, G.D., BROWN, F.R., Jr., R.W. FRISKEY. Observations with sulfonylureas in diabetes. Metabolism, 5, 864, 1956.

LEBLOND, C.P. and B. GRAND. Thyroxine-like activity of chloro- and bromo-thyronine derivatives. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 94, 125, 1948.

LEWIS, J.J. Diabetes and the insulin administration problem. Physiol. Rev., 29, 75, 1949.

LIBERMAN, S. and S. TEICH. Recent trends in the biochemistry of the steroid hormones. Pharmacol. Rev., 5, 285, 1953.

MAC BRYDE, C.H. Parathyroid tetany. Surgery, 16, 804, 1944.

MILLER, W.L., Jr., KRAKE, J.J. and M.J. VANDER BROOK. Studies on the utilization of uniformly labeled C14-glucose by rats given tolbutamide (orinase). Journ. Pharmacol & Exp. Therap., 119, 513, 1957.

MOREAU, R., DEUIL. R., SARRAZIN, A., DE TRAVERSE, P.M. et MARTINET. Le traitement oral du diabete par le N-(sulfonyl p methylbenzene) N'-n butyl urée ou D 860. La Presse Medicale, 64, 1261, 1956.

NEUFELD, A.H. and J.B. COLLIP. The primary action of the parathyroid hormone. Endocrinology, 30, 135, 1942.

PERKINS, R.F. and E.H. RYNEARSON. Practical aspects of insufficiency of the anterior pituitary gland in the adult Journ. Clin. Endocrinol., 12, 574, 1952.

PINCUS, G. and F. ELMADJIAN. Pituitary-adrenal system. Ann. Rev. Physiol., 16, 403, 1954.

PITT-RIVERS, R. Mode of action of antithyroid compounds. Physiol. Rev., 30, 194, 1950.

REINER, L. SEARLE, D.S. and E.M. LANG. On hypoglycemic activity of globin insulin. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 67, 330, 1939.

ROOT, M.A. Pharmacology of carbutamide (p-aminophenylsulfonyl butylcarbamide). Journ. Pharmacol & Exp. Therap., 119, 468, 1957.

RYDEN, A.B.V. Synthetic oestrogenic substances. A comparative study on their effectiveness in women. Acta Endocrinol., 3, 71, 1949.

SELYE, H. General adaptation syndrome and diseases of adaptation. Journ. Clin. Endocrinol., 6, 117, 1946.

SPRAGUE, R.G. Use of various Kinds of insulin. Med. Clin. North America, 30, 933, 1946.

THORN, G.W. The eosinophil, ACTH, epineprine and stress. Am. Journ. Med.,14, 139, 1953.

VAN DYKE, H.B., ADAMSONS, K. Jr. and S.L. ENGEL. Aspects of the Biochemistry and Physiology of the neurohypophyseal Hormones. Recent progress in hormone research, 11, 1, 1955.

WILKINS, L. and W. FLEISCHMANN. Influence of various androgenic steroids on nitrogen balance and growth. Journ. Clin. Endocrinol., 6, 382, 1946.

WHITE, P. Modified protein insulin (NPH-50). J.A.M.A., 141, 312, 1949.

ZONDEK, B. and F. SULMAN. Mechanism of action and metabolism of gonadotropic hormones in organism. Vitamins & Hormones, 3, 297, 1945.

CAPITULO XXIX

LAS VITAMINAS

Las vitaminas son productos indispensables para el normal metabolismo del organismo, y cuya deficiencia conduce a la enfermedad y aún a la muerte. Actúan como componentes de importantes sistemas enzimáticos que catalizan el metabolismo de proteínas, grasas e hidratos de carbono. Están ampliamente distribuídas en la naturaleza, pero para cumplir su función sólo se precisa de pequeñas cantidades. Las vitaminas usadas en terapéutica, en su mayor parte son preparadas sintéticamente.

Aunque estados carenciales completos como el escorbuto, beriberi, pelagra, raquitismo, etc. no son muy comunes, sí lo son las formas atenuadas, subclínicas o incompletas, en que el individuo oscila entre la salud y la enfermedad. En algunos aspectos, las vitaminas se parecen a las hormonas, por lo que se las ha llamado "hormonas exógenas".

Con excepción de la vitamina D que es sintetizada por exposición de la piel a la luz solar, y de la vitamina K que puede ser elaborada por la flora bacteriana intestinal, todas las demás deben ser ingeridas con los alimentos.

Las principales causas de avitaminosis son : la dieta deficiente, las enfermedades consuntivas y el alcoholismo. En vista de que la deficiencia vitamínica frecuentemente es múltiple, ante una sospecha de carencia es preferible el empleo de preparados multivitamínicos.

Clasificación. — Casi desde su descubrimiento, las vitaminas han sido divididas en liposolubles e hidrosolubles, y designadas con letras del alfeto. El grupo liposoluble comprende a las vitaminas A, D, E y K. Las vitaminas hidrosolubles son las del complejo B y la C.

El organismo tiene la capacidad de almacenar las vitaminas liposolubles, por lo que su carencia se manifiesta sólo después de un largo tiempo de su ingestión escasa o nula, o cuando existen defectos en su absorción intestinal. Las vitaminas hidrosolubles se almacenan muy poco en el organismo, por lo que su carencia se hace clínicamente manifiesta poco después que su aporte resulta deficiente.

Acción. — Las vitaminas cumplen un papel esencial en el metabolismo, constituyendo parte del grupo prostético de las enzimas, por lo que su deficiencia trae consigo marcados disturbios en las funciones orgánicas. Además, algunas vitaminas son factores del crecimiento bacteriano.

Por lo general las vitaminas carecen de toxicidad. El exceso es eliminado por la orina. Pero, en los casos de deficiencia específica de una vitamina del

complejo B, el tratamiento exclusivo con dicha vitamina puede desencadenar procesos carenciales de otras vitaminas de este grupo ; por lo cual, en tales casos se ha sugerido el empleo de todo el complejo B. Además, se ha podido comprobar algunos casos de muerte durante o poco después de la inyección endovenosa de tiamina a la dosis de 100 miligramos o más. También se ha demostrado en animales que la administración de inositol da lugar a un mayor consumo de vitamina E.

En el capítulo dedicado a la Farmacología de la sangre, hemos estudiado las vitaminas K, B_{12} y ácido fólico, porque su efecto principal está en relación con la hematopoyesis y coagulación de la sangre.

VITAMINA A

La vitamina A deriva en gran parte de su precursor el caroteno, producto que existe en las formas alfa, beta y gama, y que está presente en plantas como la zanahoria. Una fuente importante de vitamina A es el hígado de algunos peces. También ha sido sintetizada.

En el organismo, los carotenos alfa y gama dan lugar a una molécula de vitamina A, pero la forma beta, que es la que predomina en la naturaleza, por razones de su constitución química da lugar a dos moléculas de esta vitamina.

ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN. — La vitamina A es fácilmente absorbida por vía digestiva. La presencia en el intestino de aceites no absorbibles como petrolatos, vaselina líquida, etc., en los cuales es soluble esta vitamina, reduce su absorción, ya que al combinarse con ella, en gran parte es excretada con las heces. La absorción de vitamina A también disminuye en los enfermos de hepatitis, cirrosis, obstrucción biliar, etc. Anteriormente se atribuía esta mengua de la absorción a déficit de bilis en el tracto intestinal, pero se ha comprobado que la administración oral de bilis no corrige tal defecto. Ahora se cree que en la insuficiencia hepática vienen a menos procesos enzimáticos importantes en la absorción intestinal de la vitamina A.

La deficiencia de vitamina A se traduce generalmente por trastornos en la piel, epitelios y ojos. La piel, principalmente del pecho, espalda y extremidades, se endurece y reseca, presentando erupción papular cerca de los folículos pilosebáceos, dando el aspecto de lo que se conoce como "carne de gallina", pero en casos graves la alteración toma el carácter de "queratosis folicular", siendo fácil la instalación de procesos infecciosos locales. Además, ocurren cambios patológicos como atrofia de las glándulas sudoríparas y sebáceas, y atrofia seguida de hiperqueratinización de los epitelios.

Otra manifestación clínica de deficiencia de vitamina A es la llamada "ceguera nocturna" que se caracteriza por dificultad en la adaptación a la visión en ambientes poco iluminados. La sequedad de la conjuntiva o xerosis aparece en estadíos un poco más avanzados y es seguida de queratinización de la córnea e inactividad de las glándulas paraoculares con la consiguiente disminución de la secreción lagrimal. En casos severos, la córnea puede ulcerarse, necrosarse y aún perforarse, con el vaciamiento del contenido ocular (queratomalacia). La queratinización de las células epiteliales se presenta en todo el organismo. Las modificaciones estructurales en el epitelio bronquial facilitan la implantación de procesos infecciosos del árbol respiratorio incluyendo nariz y senos paranasales.

TOXICIDAD. — La ingestión diaria, durante varios meses, de 100,000 unidades o más de esta vitamina da lugar a la aparición de pequeños nódulos o hinchazones subcutáneos en los brazos y piernas, aunque pueden presentarse también en otras partes del cuerpo. Estos nódulos son profundos y casi siempre están en conexión con las estructuras subyacentes.

Otros síntomas de hipervitaminosis A son : anorexia, prurito, irritabilidad, alopecia, hepatomegalia, ablandamiento de los huesos o proliferación del periostio, etc. La recuperación se obtiene poco después de suprimir la administración de esta vitamina.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — Los requerimientos diarios de vitamina A son alrededor de 5,000 unidades en el adulto normal, y de 6,000 a 8,000 en el niño en crecimiento y la mujer embarazada. En los casos de marcada deficiencia, se recomienda la administración diaria de 50,000 unidades.

La carencia de vitamina A da lugar, como hemos visto, a la aparición de cuadros nosológicos en los que es imperiosa y específica su indicación terapéutica. Además, en el embarazo, infancia y lactancia es conveniente suplementar la dieta con vitamina A.

Complejo vitamínico B

Se da el nombre de "complejo vitamínico B" a un grupo de vitaminas hidrosolubles que estudiaremos por separado. Se les agrupa dentro de la denominación de complejo B, simplemente porque proceden de la misma fuente, particularmente del hígado y de la levadura, pese a que difieren en su estructura química y actividad biológica.

Muchas de estas vitaminas han sido sintetizadas. Sus principales fuentes naturales son el arroz no decorticado, la levadura de cerveza y el hígado. También existen en apreciables proporciones en la carne, huevos, leche y en algunas frutas. En la actualidad se han identificado cuando menos doce elementos del complejo B, pero existe la evidencia de que aun faltan algunos por conocer.

En muchos casos de aparente deficiencia de una de estas vitaminas, existe en realidad deficiencia de otros elementos de esta serie, por lo que es preferible el empleo terapéutico de preparados que contienen todo el complejo B.

VITAMINA B_1 O TIAMINA

La vitamina B_1, antineurítica y antiberiberi, fue el primer elemento del complejo B aislado en forma cristalina. Eijkman, un médico holandés en Java, demostró a principios de este siglo que los pacientes de beriberi eran curados rápidamente cuando a su alimentación se agregaba el polvillo resultante de la decorticación del arroz, y casi simultáneamente reprodujo experimentalmente el síndrome en pollos.

En 1913, Casimiro Funk aisló de la levadura y de la cutícula del arroz una substancia cristalina de acción curativa en el beriberi experimental y clínico, que resultó ser la vitamina B_1, la misma que en el año 1936 fue sintetizada por Williams y Cline. Administrada en cantidades terapéuticas, carece de acciones farmacológicas.

La vitamina B_1 es generalmente administrada por vía oral o parenteral. La absorción parenteral es rápida y completa, en cambio, por vía intestinal es escasa. Se almacena poco en los tejidos, por lo que su deficiencia en la ali-

mentación da lugar a la aparición más o menos rápida de síntomas carenciales. Se estima que aproximadamente un miligramo de tiamina al día es completamente degradado por el organismo. El exceso es eliminado por la orina. Su absorción intestinal disminuye en los casos de diarrea.

La deficiencia de vitamina B_1 se inicia con anorexia, flatulencia, constipación, fatiga, nerviosidad, apatía, debilidad muscular, etc. En los casos de severa deficiencia se instala el cuadro de beriberi, polineuritis simple o acompañada de dilatación del corazón, aumento de la presión venosa, disminución de la velocidad circulatoria y del volumen minuto, edema, etc. La severa deficiencia experimental de tiamina en los pollos o pichones da lugar a rápida aparición de anorexia, debilidad, constipación y polineuritis; más tarde, se intensifica el compromiso del sistema nervioso, instalándose opistótonos y ataques convulsivos.

Mecanismo de acción. — La tiamina juega un papel importante en los procesos de oxidorreducción del organismo relacionados con la utilización de carbohidratos. La vitamina B_1, en la forma de difosfotiamina, es el grupo prostético (cocarboxilasa) de la enzima carboxilasa, necesaria en la cadena de reacciones de oxidación de los carbohidratos que tiene como punto de partida el ácido láctico.

En los casos de deficiencia de tiamina se encuentra hiperglicemia y aumento del ácido láctico en la sangre, lo que indica un marcado disturbio en el metabolismo de los carbohidratos. Bajo la influencia de la dehidrogenasa, el ácido láctico pierde hidrógeno, dando lugar a la formación de ácido pirúvico. La vitamina B_1 actúa como una coenzima en el desdoblamiento y oxidación de este ácido.

Aplicaciones terapéuticas. — La tiamina es específica en el tratamiento y prevención del beriberi, en la neuritis alcohólica, neuritis del embarazo, deficiencias multivitamínicas, cardiopatías debidas a carencia de vitamina B_1; como suplemento alimenticio en desórdenes gastrointestinales en que la absorción de esta vitamina es pobre, etc.

Dosis. — La dosis diaria profiláctica en los niños es de 0.5 a 1 mg. y en el adulto, de 2 a 3 mg. En los estados de carencia manifiesta se deben emplear dosis de 50 a 100 miligramos al día. Del mismo modo, deben darse dosis altas en los casos de excesiva excreción, en los procesos febriles, hipertiroidismo, etc.

RIBOFLAVINA

La riboflavina, vitamina B_2, lactoflavina, o vitamina G como también se le llama, es principalmente elaborada en las hojas verdes de plantas en crecimiento. En el organismo animal forma parte de varias enzimas importantes. Por ejemplo, combinada con una proteína por medio del ácido fosfórico, forma el pigmento o enzima respiratoria amarilla de Warburg que interviene en los procesos oxidativos y está presente en todas las células.

La absorción oral o parenteral de esta vitamina es buena. Se distribuye en todos los tejidos pero es pobremente almacenada por el organismo.

La carencia de vitamina B_2 da lugar a la arriboflavinosis, síndrome que en el hombre se caracteriza por vascularización de la córnea, queilosis, glositis, etc. Además, es frecuente la dermatitis seborreica folicular. La piel que rodea a la boca y nariz se torna áspera.

La arriboflavinosis raramente se presenta sola; generalmente acompaña a otras enfermedades nutricionales, en particular a la pelagra, por lo cual su tratamiento debe incluir a otros miembros del complejo B.

Aplicaciones terapéuticas. — Se le emplea en el tratamiento específico de las características lesiones de los labios, lengua y cara que se presentan en los casos de deficiencia de esta vitamina.

Dosis. — Los requerimientos diarios de riboflavina parecen ser de un miligramo en los niños y de 3 miligramos en los adultos. En los casos de deficiencia se dan dosis de 10 ó más miligramos diarios. No se han observado efectos tóxicos al administrar altas dosis.

ACIDO NICOTINICO (NIACINA, FACTOR P.P.) Y NICOTINAMIDA

Esta vitamina es llamada ácido nicotínico debido a que se le preparó por primera vez mediante oxidación de la nicotina, cuya cadena lateral es reemplazada por un grupo COOH. La amida del ácido nicotínico o nicotinamida tiene las mismas acciones que el ácido libre, y es la forma en que actúa en el organismo.

El ácido nicotínico fue aislado por Funk en 1913, de la cutícula del arroz, pero este investigador la confundió con la vitamina antiberiberi. En 1937, Elvehjem demostró que es el factor curativo de la llamada "lengua negra" de los perros, y desde entonces se le usa en el tratamiento de la pelagra, enfermedad humana correspondiente a la mencionada canina.

La única acción farmacológica evidente del ácido nicotínico es su efecto directo sobre los vasos sanguíneos, pues aun a dosis terapéuticas provoca vasodilatación particularmente de la cara y extremidades.

El ácido nicotínico juega un papel importante en los sistemas enzimáticos del organismo. La nicotinamida está presente en el nucleótido difosfopiridínico, conocido como coenzima I, y en el nucleótido trifosfopiridínico, conocido como coenzima II. Ambas enzimas tienen papel importante en el metabolismo de los carbohidratos.

El ácido nicotínico no es tóxico, pero poco después de su administración pueden aparecer síntomas vasculares como enrojecimiento, sensación de picazón, hormigueo de la cara y extremidades, etc. que generalmente no duran más de 15 a 30 minutos. Con la nicotinamida es menos frecuente e intensa la presentación de estos síntomas. En algunas personas la inyección endovenosa de ácido nicotínico ha producido colapso circulatorio, y en otras, ha dado lugar a severas reacciones anafilácticas.

Aplicaciones terapéuticas. — El ácido nicotínico y la nicotinamida son específicos en el tratamiento etiológico de la pelagra, enfermedad en que produce mejoras evidentes desde las 24 horas de su administración. Se le ha ensayado en el tratamiento de psicosis de origen no carencial, pero los beneficios obtenidos han sido nulos. También se le usa para mejorar la circulación del cerebro y extremidades, pero con resultados discutibles.

La pelagra se caracteriza por estomatitis, descamación, enrojecimiento y a veces ulceración de la lengua; enteritis, diarrea, dermatitis que semeja quemadura por el sol y que se instala en forma simétrica principalmente en el dorso de las manos y brazos, comprometiendo más tarde la frente, cuello y pies. Estas lesiones cutáneas generalmente se obscurecen y pueden descamar

y ulcerarse. En algunos pacientes se presenta anemia macrocítica, cefalea, mareo, insomnio, depresión, fallas en la memoria y, en casos graves, trastornos mentales. La administración de ácido nicotínico es rápidamente seguida de mejoría de la glositis, estomatitis y dermatitis. También ocurre una pronta mejoría en el estado mental del paciente.

Dosis y vías de administración. — Se estima que los requerimientos diarios de ácido nicotínico varían entre 10 y 20 miligramos. En estados carenciales se administran dosis altas, pero se acepta que la dosis oral máxima no debe exceder de 10 comprimidos de 50 mg. al día. Por vía endovenosa se emplean dosis de 100 a 200 mg. al día diluídos en solución fisiológica, a inyectar lentamente.

VITAMINA B_6 O PIRIDOXINA

En 1936, Gyorgy observó que ratas jóvenes sometidas a una deficiencia alimenticia controlada desarrollaban dermatitis y acrodinia, síntomas que desaparecían suplementando su dieta con levadura. En estudios posteriores pudo extraer de la levadura un elemento que designó vitamina B_6, llegando a presentar algunos datos sobre su estructura química.

La vitamina B_6 se encuentra en los cereales, legumbres, levadura, hígado, carne, pescado, yema de huevos, etc. Además, existen dos factores con los que está estrechamente relacionada : el piridoxal y la piridoxamina. Se considera que el piridoxal es la forma activa de la vitamina en el organismo, por lo que la piridoxina debe ser estimada como una provitamina B_6.

Se ha podido sintetizar algunos antimetabolitos capaces de bloquear la acción de la piridoxina. El más importante es la desoxipiridoxina, cuya administración desencadena síntomas de deficiencia de piridoxina.

La vitamina B_6 interviene en el metabolismo de las proteínas, catalizando la transaminación, proceso en que es retirado un grupo amina de ciertos aminoácidos y transferido a los ketoácidos formados en el desdoblamiento de los carbohidratos. Igualmente, facilita la decarboxilación de ciertos aminoácidos.

La deficiencia de piridoxina se manifiesta por síntomas que varían con la especie animal, pero los más comunes están en relación con la piel, eritropoyesis y sistema nervioso central. Los síntomas cutáneos en la rata son : hiperqueratosis y acantosis de las orejas garras y hocico. Las ratas, perros y otros animales mantenidos con una dieta carente de piridoxina o adicionada de desoxipiridoxina, pueden desarrollar convulsiones. Algunos enfermos de pelagra presentan síntomas nerviosos como irritabilidad, insomnio, dificultad al caminar, debilidad, etc. que no desaparecen sino con la administración conjunta de niacina y piridoxina. Por último, en animales como el perro, mono, chancho, etc., la deficiencia de piridoxina da lugar a anemia microcítica hipocrómica. Se estima que el requerimiento diario en el hombre es de 2 mg.

Aplicaciones terapéuticas. — El síndrome clínico de deficiencia de piridoxina no ha sido aún identificado; sin embargo, no caben dudas de la importancia de esta vitamina en la nutrición humana. Es por esto que muchos preparados multivitamínicos la llevan en su composición . Se le usa también, pero en dosis elevadas en el tratamiento de las náuseas y vómitos del embarazo, así como en los producidos por radiaciones.

En los últimos años han aparecido publicaciones que parecen indicar la utilidad de la inyección endovenosa de altas dosis de vitamina B_6 en el tra-

tamiento de la intoxicación alcohólica aguda, particularmente si ésta se acompaña de excitación nerviosa.

ACIDO PANTOTENICO

Esta vitamina lleva el nombre de pantoténico debido a su amplia distribución en la naturaleza. Fue llamada originalmente "factor antidermatitis de los pollos".

Se la encuentra en la miel de abejas, y en grandes cantidades en el hígado, levadura, huevos, maní, trigo, etc. El ácido pantoténico es atóxico y su administración, aun a altas dosis, no produce modificaciones fisiológicas. Se le considera como componente de la coenzima A, y tiene función importante en la acetilación enzimática y en la oxidación biológica del ácido acético. Es esencial para el normal crecimiento de ciertas cepas de levaduras y bacilos.

En las ratas sometidas a dieta desprovista de ácido pantoténico, el pelo toma un color gris claro, parecido a la canicie humana y aparecen disturbios gastroentéricos, así como retardo en su crecimiento y reproducción.

No se ha podido demostrar en el humano, síntomas dependientes de la falta de ácido pantoténico.

BIOTINA

La biotina es un ácido orgánico complejo, ópticamente activo, que se encuentra en muchos alimentos. Es sintetizada por la flora bacteriana intestinal, y aun a grandes dosis carece de actividad farmacológica ostensible.

Interviene en el proceso de fijación del dióxido de carbono con el piruvato para formar oxalacetato. También parece intervenir en la desaminación enzimática de algunos aminoácidos. Los síntomas de su deficiencia varían con la especie animal e incluyen caída del pelo, pérdida del control muscular, retraso del crecimiento, escasa producción de leche, dermatitis, hiperestesia, anorexia, ligera anemia, etc. En el hombre no se ha podido demostrar desorden específico derivado de la deficiencia de esta vitamina.

Se han descubierto algunos antagonistas de esta substancia, siendo el más importante una glicoproteína llamada avidina, la que es necesaria para el crecimiento de los cultivos de levadura.

ACIDO PTEROILGLUTAMICO (ACIDO FOLICO)

Durante el estudio de los requerimientos nutritivos de bacterias y animales, varios hombres de ciencia, trabajando independientemente, encontraron un factor que recibió nombres diferentes de acuerdo con el investigador que lo aisló. Así, se le denominó factor R, S o V, factor L casei, vitamina Bc, vitamina M, etc., pero poco después se comprobó que todos estos productos eran iguales entre sí e idénticos en sus propiedades químicas y fisiológicas a una substancia esencial para el crecimiento de los microorganismos, que ya había sido aislada del hígado y de la levadura, y cuya forma ácida fue obtenida de hojas vegetales, por lo que decidieron darle el nombre de ácido fólico.

El ácido fólico o ácido pteroilglutámico se encuentra en la naturaleza ya sea en forma aislada o en forma conjugada, y en su constitución intervienen varias moléculas de ácido glutámico. Se encuentra de preferencia en las verduras frescas de hoja verde intenso, en el hígado y riñón y, aunque en menor proporción, en el trigo y en la carne.

El ácido pteorilglutámico es de gran importancia en el crecimiento y división celular. Para servir de factor de crecimiento es preciso que los conjugados naturales sean hidrolizados en simple ácido pteroilglutámico, hidrólisis que se lleva a cabo mediante una enzima designada como conjugasa del ácido fólico y que se encuentra en varios tejidos, los que a su vez contienen inhibidores de la actividad de la conjugasa.

ACCIONES. — El ácido fólico es una droga de casi nulas acciones farmacológicas generales. Su toxicidad es muy baja. La LD50 en el ratón es alrededor de 600 mg. por kg.

En las anemias nutricionales macrocíticas como el sprue y la pelagra está disminuída la capacidad de utilizar los conjugados naturales, posiblemente por falta de conjugasa o por aumento de la actividad del inhibidor de la enzima.

No se conocen los requerimientos dietéticos diarios de ácido fólico, pero de acuerdo con análisis practicados en los alimentos, sería de un miligramo al día. Su deficiencia puede obedecer a escasa ingestión, a falta de absorción o a que pese a ser absorbido no puede ser utilizado por carencia de otros factores nutricionales como ácido escórbico, vitamina B_{12}, o a la presencia de substancias metabólicamente antagonistas.

Para que el ácido fólico pueda cumplir su función metabólica en el organismo animal, debe ser convertido en el factor citrovorum o ácido folínico, fenómeno que parece realizarse mediante sistemas enzimáticos del hígado y médula ósea. Los antagonistas del ácido fólico, drogas que han encontrado utilidad en el tratamiento de las leucemias, ejercen su acción precisamente impidiendo la conversión del ácido fólico en folínico. En el proceso normal de conversión, la vitamina C juega un papel importante como hidrogenante.

El ácido fólico cumple función importante en varios procesos metabólicos; así, interviene en la oxidación de la tirosina, en la conversión de la glicina en serina, en la síntesis de la metionina, colina, histidina y ácido desoxirribonucleico, y parece intervenir en la acción de varios sistemas enzimáticos de importancia cuyo bloqueo inhibe la síntesis del ácido nucleico y altera el metabolismo proteico. Así, se ha sugerido que actúa como coenzima en la síntesis de la timina. En consecuencia, la deficiencia de ácido fólico se manifiesta por trastornos en la maduración y división celular, cuya primera evidencia es la anemia macrocítica, leucopenia e hiperplasia megaloblástica de la médula ósea.

El 33% del ácido fólico administrado es eliminado por la orina en las 24 horas siguientes a su ingestión. La administración de ácido fólico conjugado a los pacientes de anemia perniciosa no aumenta la excreción urinaria de ácido fólico libre, lo que se interpreta como incapacidad de estos enfermos de neutralizar la acción del inhibidor de la conjugasa.

El ácido fólico es incapaz de prevenir la aparición del síndrome neurológico de la anemia perniciosa. En realidad, más bien agrava los síntomas neurológicos existentes y puede precipitar su aparición cuando aun no existen. No se conoce exactamente la razón de este fenómeno paradójico, pero se supone que dosis altas de ácido fólico inician el proceso de maduración a nivel de la médula ósea, precisando para continuarlo de la presencia de vitamina B_{12}, que en enfermos de anemia perniciosa es muy escasa, lo cual intensifica la carencia de esta vitamina, que debido a sus efectos neurotrópicos interviene en la integridad funcional de las fibras nerviosas mielínicas. Es por este mo-

tivo que no se debe dar ácido fólico a los pacientes de anemia perniciosa si no es acompañado de vitamina B_{12} o de extracto hepático.

El ácido fólico es altamente efectivo en el tratamiento de la llamada "anemia perniciosa del embarazo" o del puerperio y en muchos casos de anemia megaloblástica de la infancia. También es útil, aunque precisa ser suplementado con otras drogas, en el tratamiento de la anemia nutricional macrocítica y en las anemias asociadas a desórdenes intestinales crónicos.

Dosis. — Se le administra generalmente por vía oral a la dosis diaria de 10 a 20 miligramos al principio del tratamiento. También se le puede aplicar por vía intramuscular a la dosis diaria de 15 mg. Después, pueden bastar dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg. al día. La inyección endovenosa de dosis altas puede producir shock.

El ácido folínico o factor citrovorum no ofrece ventajas sobre el ácido fólico en el tratamiento de las anemias megaloblásticas. Sin embargo, es de gran utilidad para contrarrestar los efectos de los antagonistas del ácido fólico, función de la que carece el mismo ácido fólico.

ACIDO PARA-AMINOBENZOICO

El ácido para-aminobenzoico es incluído entre los elementos del complejo B pese a las escasas evidencias de que sea una vitamina. Interviene en la normal pigmentación del pelo de los roedores, en el crecimiento de los pollos y en la multiplicación de ciertas cepas bacterianas. Está presente en la levadura y extracto de hígado.

Carece de acciones farmacodinámicas, aunque a grandes dosis tiene débil acción bociógena y puede producir otras reacciones tóxicas como náuseas, vómito, prurito, fiebre y aún hepatitis. Se desconoce su función en el organismo humano. No hay sintomatología clara atribuíble a una deficiencia de PABA. Es un antagonista metabólico de los sulfamidados y parece ser esencial en la nutrición de algunos microorganismos.

Se le ha usado en el tratamiento de enfermedades producidas por rickettsias como el tifus, la fiebre de las montañas rocosas, etc., pero existen ahora varios antibióticos de mucho mayor actividad en estos casos.

Se le recomienda en el tratamiento de ciertas enfermedades del colágeno como el lupus eritematoso, y asociado al salicilato en los casos resistentes de fiebre reumática porque parece que favorece el mantenimiento de altas concentraciones de esta droga en la sangre.

COLINA, INOSITOL Y OTROS AGENTES LIPOTROPICOS

La colina y el inositol son estimados como factores del complejo vitamínico B, pero pese a las importantes funciones que cumple, la colina no puede ser considerada estrictamente como una vitamina.

La colina es un constituyente de la lecitina. Puede ser sintetizada en el organismo mediante la metilación de la etanolamina. Es absorbida fácilmente en el tracto intestinal. Además de sus propiedades lipotrópicas, a que nos referiremos a continuación, es un precursor de la formación del mediador químico acetilcolina y funciona como una fuente de radicales metilo en el metabolismo intermedio.

El inositol se encuentra en las plantas en la forma llamada "phytin", y en el músculo en la forma llamada "azúcar del músculo". Está desprovisto de acciones farmacológicas.

En pollos alimentados con una dieta desprovista de colina se presenta un fenómeno caracterizado por acortamiento y adelgazamiento de los huesos, y dislocación de los tendones.

La falta de colina en la alimentación humana conduce a la degeneración adiposa del hígado, y aún a la fibrosis y cirrosis de este órgano. La deficiencia experimental de colina en las ratas produce además de estos trastornos hepáticos, degeneración hemorrágica de los riñones.

La deficiencia de inositol afecta el crecimiento del pelo en el ratón, inhibe el crecimiento de los pollos y de ciertas cepas de bacterias y levaduras.

La colina y el inositol, lo mismo que la metionina y betaína son estimados como "agentes lipotrópicos", pero a diferencia de lo que se creyó originalmente, la molécula intacta de colina, y no su grupo metilo que es lábil, es la verdadera responsable de esta acción. Debido a tal propiedad, la colina y, en menor proporción, la metionina y el inositol son empleados en el tratamiento de la cirrosis hepática, hepatitis, etc.

Se estima que los requerimientos diarios de colina en el hombre varían entre 1.5 y 3 gr. al día, cantidad que está contenida en una dieta normal.

ACIDO ASCORBICO (VITAMINA C)

La vitamina C fue aislada por Szent-Gyorgyi, en 1930, de concentrados de glándulas adrenales. En 1932 King y Waugh la aislaron en forma cristalina a partir de concentrados de jugo de limón y demostraron además sus propiedades antiescorbúticas. Poco después fue sintetizada en varios laboratorios. La forma levógira es la activa, y la dextrógira prácticamente inactiva. Se le encuentra en las plantas en crecimiento, pero principalmente en frutas cítricas, verduras frescas, ají, tomates, papas, etc. y en gran concentración en las glándulas adrenales. Al igual que los componentes del complejo B, no es almacenada por largo tiempo en el organismo.

Acciones. — Aun a altas dosis el ácido ascórbico carece de efectos farmacológicos ostensibles, pero la relativa facilidad con que es objeto de oxidaciones reversibles, sugiere que tiene papel importante en los procesos de óxido-reducción del organismo y que interviene en la respiración tisular. Además tiene la capacidad de ceder hidrógeno y juega papel importante en la conversión del ácido fólico en ácido folínico, e igualmente parece intervenir en la síntesis de los esteroides adrenocorticales.

La deficiencia de vitamina C conduce a un estado carencial que culmina en el escorbuto, enfermedad muy común en épocas pasadas y que afectaba principalmente a los marineros y otras personas que emprendían viajes largos durante los cuales carecían de alimentos frescos.

En el escorbuto, las lesiones principales se instalan en el tubo gastrointestinal, y aparentemente se deben a alteración de los capilares y paredes arteriales, lo que conduce a la exudación y a la hemorragia. Las encías se vuelven hiperémicas, hinchadas y dolorosas. Los dientes se aflojan. Se presenta dolor y rigidez de las articulaciones así como trastornos en la osificación y, en muchos casos, anemia. Las experiencias realizadas hasta 1920 no favorecían la explicación de que esta enfermedad se debe a falta de vitamina C. porque fueron

hechas en ratas y perros, animales capaces de sintetizarla. Sólo el cobayo y los primates carecen de esta propiedad.

La vitamina C es fácilmente absorbida en el tracto intestinal y es excretada por la orina en proporciones más o menos constantes, salvo cuando es ingerida en cantidades considerables en que la excreción urinaria rápidamente alcanza cifras elevadas.

Parece que los requerimientos diarios en el adulto sano varían entre 50 y 75 mg., pero esta necesidad aumenta durante el embarazo, lactancia y procesos infecciosos. No se han registrado efectos tóxicos dependientes de su administración a dosis elevadas.

Aplicaciones terapéuticas. — La vitamina C es empleada en la profilaxis y tratamiento específico del escorbuto. Ha sido muy usada en condiciones tan variadas como anemia, estados hemorrágicos, enfermedades infecciosas, etc.

VITAMINA P. (FLAVONOIDES)

En 1936, Rusznyak y Szent-Gyorgyi demostraron la existencia de un factor nutricional que influye sobre la permeabilidad capilar, y al que llamaron vitamina P. Aisladas las substancias responsables de tal acción se encontró que son glucósidos de flavonas, siendo los más importantes la *rutina, quercetina* y *hesperidina* ; genéricamente llamadas *flavonoides.*

Los flavonoides retardan la destrucción de la adrenalina, disminuyen la permeabilidad capilar, relajan la musculatura intestinal y protegen al animal contra la mortalidad producida por dosis elevadas de histamina.

Se les usa para controlar la tendencia hemorrágica que se presenta en la hipertensión arterial y otros síndromes en que la fragilidad capilar está aumentada.

La preparación más usada es la rutina. Se le administra a la dosis de 20 a 60 mg. tres o cuatro veces al día.

VITAMINA D

La vitamina D corresponde al grupo de las liposolubles. Se le encuentra en abundancia en el hígado del bacalao y de otros peces, en la yema de huevo, mantequilla, etc. Juega un papel de suma importancia en el metabolismo del calcio y del fósforo, pero el exacto mecanismo de esta función no ha sido aún dilucidado.

Su carencia da lugar al raquitismo en el niño y a la osteomalacia en el adulto. El niño raquítico almacena en sus huesos menos calcio y fósforo inorgánico, y en el proceso de osificación no utiliza el fosfato de calcio como en condiciones normales.

La vitamina D, además, facilita la absorción intestinal del calcio, favoreciendo la formación de un medio ácido en el intestino.

La administración de vitamina D disminuye la excreción fecal de calcio e indirectamente la del fósforo, lo cual se debe a que la absorción intestinal del calcio está aumentada. Al aumentar la absorción del calcio aumenta su concentración en el flúido extracelular, lo que reduce la secreción de hormona paratiroidea con la consiguiente disminución de la excreción urinaria de fosfatos y aumento del fósforo plasmático. La hipocalcemia da lugar a hiperse-

secreción compensatoria de hormona paratiroidea con desmineralización del esqueleto; pero grandes dosis de vitamina D facilitan también la movilización de calcio del esqueleto, debido probablemente a aumento de la excreción urinaria de fosfatos.

Se había observado que la exposición de los niños raquíticos, a la luz solar o a los rayos ultravioletas, producía el mismo efecto que el aceite de hígado de bacalao. Este fenómeno hizo pensar que la vitamina D era formada por activación, mediante la luz, de ciertos elementos presentes en la piel, posiblemente del colesterol, suposición que cobró fuerza cuando se comprobó que las preparaciones impuras de colesterol tenían acción vitamínica D. Pero más tarde se pudo, igualmente, comprobar que cuando se irradiaba el colesterol químicamente puro no se obtenía tal efecto. En realidad, la vitamina D que se formaba por irradiación de colesterol impuro provenía del ergosterol que con él se encontraba mezclado, producto que al ser irradiado da lugar a la formación de una mezcla antirraquítica llamada viosterol.

El compuesto cristalino responsable de la acción antirraquítica es el calciferol o vitamina D_2. La irradiación del ergosterol da lugar además a otros productos como el taquisterol, toxisterol, lumisterol, etc. Sin embargo, a partir del colesterol se prepara el 7-dehidrocolesterol, cuya irradiación da lugar a un compuesto que también tiene acción antirraquítica. Es decir que el 7-dehidrocolesterol es, como el ergosterol, una provitamina D y es el responsable de la actividad antirraquítica que se desarrolla al irradiar la piel y ciertos productos alimenticios. Su irradiación da lugar a la vitamina D_3.

Existen alrededor de diez substancias de acción vitamínica D, y todas son derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno, núcleo que es común a las hormonas sexuales y adrenocorticales, glucósidos y digitálicos.

A la mezcla de calciferol y lumisterol se le llamó vitamina D_1 porque originalmente fue considerada como una vitamina pura.

Absorción, metabolismo y excreción. — La vitamina D es fácilmente absorbida por la mucosa intestinal, pero puede ser absorbida también por vía intramuscular, e inclusive en vehículos oleosos a través de la piel. Greaves y Schmidt demostraron en 1933 que la absorción intestinal requiere la presencia de bilis y en particular del ácido desoxicólico.

Se sabe muy poco sobre su metabolismo. Es almacenada en cierta proporción por muchos órganos.

Toxicidad. — La administración prolongada de dosis diarias de 150,000 unidades o más de vitamina D, da lugar a la hipervitaminosis que se inicia con síntomas asociados a la hipercalcemia, tales como debilidad, laxitud, fatiga, náusea, diarrea, cefalea, más tarde poliuria, nicturia, albuminuria, disminución de la función renal, hipercalcificación de las epífisis de crecimiento. Se han descrito calcificaciones de los vasos sanguíneos, riñones, miocardio, pulmones y otros tejidos blandos como consecuencia de la excesiva administración de ciertos concentrados de vitamina D. Pero en severas intoxicaciones con esta vitamina, el calcio de los huesos puede enrarecerse en lugar de ocurrir la hipercalcificación.

Existe un gran margen de seguridad en el empleo de preparaciones purificadas de vitamina D, y completa seguridad cuando se usan preparaciones naturales.

Aplicaciones terapéuticas. — Es la droga específica para el tratamiento del raquitismo y de la osteomalacia. Se le emplea también en la tetania infantil, frecuentemente asociada al raquitismo; en la consolidación de las fracturas de los ancianos, en el tratamiento del hipoparatiroidismo y, rutinariamente, con fines profilácticos en los niños.

DIHIDROTAQUISTEROL

Con la irradiación del ergosterol se forman compuestos de acción antirraquítica, así como otros cuyo efecto se parece más al de la hormona paratiroidea. Uno de estos es el taquisterol, que por reducción da lugar al dihidrotaquisterol cuyos efectos se parecen mucho a los de la hormona paratiroidea, lo que le concede gran importancia en el tratamiento del hipoparatiroidismo.

El dihidrotaquisterol intensifica la excreción urinaria de fósforo y moviliza el calcio del esqueleto. En consecuencia, agrava los síntomas de las formas de raquitismo debidas a dietas escasas de fósforo porque aumenta la eliminación de fosfatos necesarios para la fijación del calcio. No obstante, al favorecer la eliminación del exceso de fósforo, puede ser de utilidad en los raquitismos producidos por dieta abundante en fósforo y pobre en calcio.

Al igual que la vitamina D, el dihidrotaquisterol es absorbido por el tracto intestinal, lo cual es una ventaja sobre la paratohormona que no es activa por esta vía. El dihidrotaquisterol tiene las propiedades tóxicas de la paratohormona y de las dosis muy grandes de vitamina D. Su administración demanda el control periódico de niveles de calcio y fósforo en la sangre.

ALFA TOCOFEROL O VITAMINA E

En 1922, Evans y Bishop observaron que las ratas alimentadas con una mezcla sintética que contenía cantidades apropiadas de minerales y de vitaminas A y B, crecían y presentaban una apariencia normal, pero eran completamente estériles, fenómeno que atribuyeron a carencia de un principio que denominaron vitamina E.

La falta de vitamina E en la alimentación de la rata produce cambios en las células germinales del macho, que en los casos severos llega a la falta de epiletio de los conductos seminíferos. En las hembras se produce la muerte y reabsorción de los embriones. Pero si a estas ratas estériles machos o hembras se les da cantidades apropiadas de vitamina E, se consigue su fertilización, pudiendo procrear normalmente. Lamentablemente, pese a que se le ha empleado con profusión en Ginecología y Obstetricia, se ha podido comprobar que no es la solución de los problemas de la reproducción en el humano y que probablemente su importancia es escasa o nula en la esterilidad y aborto habitual.

En muchas especies animales la deficiencia de vitamina E conduce al desarrollo de distrofias musculares agudas, con degeneración hialina, pérdida de la estriación muscular, etc. Así como creatinuria, cambios en la actividad de numerosos procesos enzimáticos, etc. Pero, en la distrofia muscular progresiva en el hombre no existen evidencias de falta de vitamina E, ni la terapia con este producto mejora los síntomas de la enfermedad.

Las alteraciones en el músculo esquelético que se producen en algunos animales carentes de esta vitamina, se extienden a la fibra miocárdica, observándose a veces modificaciones electrocardiográficas y de insuficiencia car-

díaca. Por este motivo, se le ha ensayado en el tratamiento de desórdenes cardíacos y de las enfermedades vasculares periféricas, pero los resultados obtenidos prácticamente han sido nulos. Además, la falta de vitamina E en animales produce anomalías en el sistema nervioso central.

La administración de grandes cantidades de vitamina E a los animales no produce efectos farmacodinámicos ni toxicológicos. Su exacta función bioquímica aun no ha sido determinada.

La vitamina E se encuentra, aunque en pequeñas proporciones, en los músculos, en las vísceras y en la grasa. También se encuentra en alguna concentración en las plantas, en especial en las semillas y hojas verdes. En cantidades mayores, en el hígado y yema de huevo.

Emerson y Evans aislaron de la fracción no saponificable del aceite de "germen de trigo", varios compuestos relacionados, con acción vitamínica E y que son derivados del "chromano", siendo el más potente un alcohol llamado alfatocoferol, que es considerado como la verdadera vitamina E.

Aplicaciones terapéuticas. — La vitamina E ha sido ensayada en algunas enfermedades humanas que guardan relación con los síndromes en animales producidos por carencia de esta vitamina, pero los resultados, al igual que en muchos otros desórdenes, han sido siempre desalentadores.

REFERENCIAS

ADDIS, H. St. C.C and R.D. CURRIE. Hipercalcemia during vitamin D treatment of rheumatoid arthritis. Brit. Med. Journ., 1, 877, 1950.

AMBROSE, A.M. and F. DE EDS. Effect of rutin on permeability of cutaneous capillaries. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 90, 359, 1947.

BAER, S., HEINE, W.I. and D.B. GELFOND. Use of vitamin E in heart disease. Am. Journ. Med. Scien., 215, 542, 1948.

BASSEY, O.A., LOWE, H.J. and L.L. SALOMON. Water soluble vitamins. Ann. Rev. Biochem., 22, 545, 1953

BEST, C.H., LUCAS C.C., PATTERSON J.M. and J.H. RIDOUT. Lipotropic properties of inositol. Science, 103, 12, 1946.

BOHR, D.F., Mc IVOR, B.C. and J.F. RINEHART. Effect of various flavone glucosides on rate of passage of Evans blue through damaged capillary wall. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 97, 243, 1949.

CAYER, D. and W.E. CORNATZER. The use of lipotropic factors in the treatment of liver disease. Gastroenterology, 20, 385, 1952.

COVEY, G.W. and H.H. WHITLOCK. Intoxication resulting from administration of massive doses of vitamin D with report of 5 cases. Ann. Int. Med., 25, 508, 1946.

CRITTENDEN, P.J. Studies on the pharmacology of biotin. Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 76, 417, 1948.

DALLDORF, G. The pathology of vitamin C deficiency. J.A.M.A., 111, 1376, 1938.

ELVEHJEM, C.A., MADDEN, R.J., STRONG, F.M. and D. WOOLLEY. Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. Journ. Am. Chem. Soc., 59, 1767, 1937.

EMERSON, G. and K. FOLKERS. Water-soluble vitamins. Ann. Rev. Biochemestry, 20, 559, 1951.

FINEBERG, S.K. Anaphylactic shock due to nicotinic acid. New York State Journ. Med., 48, 635, 1948.

GELFAND, D. and S. BELLET. Symposium of nutritional disorders: cardiovascular manifestations of beriberi based on study of 10 patients. Med. Clin. North. America, 33, 1643, 1949.

HALEY, T.J. The toxicology of thiamine hydrochloride. Stanford Med. Bull., 6, 407, 1948.

HARNED, B.K., CUNNINGHAM, R.W., SMITH, H.D. and M.C. CLARK. Pharmacological studies of pteroylglutamic acid. Ann. New York Acad. Scien., 48, 289, 1946.

INGELMAN-SUNDBERG, A. Abruptio placental in vitamin E deficient guinea pigs. Acta Endocrinol., 2, 335, 1949.

KRAUSE, R.F. and H.B. PIERCE. Extrahepatic conversion of carotene to vitamin A. Arch. Biochem., 19, 145, 1948.

MUELLER, J.F. and R.W. VILTER. Pyridoxine deficiency in human beings induced with desoxypiridoxine. Journ. Clin. Investig., 29, 193, 1950.

NICHOL, C.A. On the metabolic alteration of pteroylglutamic acid. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 83, 167. 1953.

POWERS, B.R. Circulatory collapse following intravenous administration of nicotinic acid (niacin). Ann. Int. Med., 29, 558, 1948.

THOMPSON, S. Y., GANGULY, J. and S.K. KON. Convertion of B-carotene to vitamin A in intestine. Brit. Journ. Nutrition, 3, 50, 1949.

WELCH, A.D. and R.W. HEINLE. Hematopoietic agents in macrocytic anemias. Pharmacol. Rev., 3, 345, 1951.

WELCH, A.D., NICHOL, C.A., ANKER, R.M. and J.W. BOEHNE, III. The effect of ascorbic acid on the urinary excretion of citrovorum factor derived from folic acid. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 103, 403, 1951.

WOLLEY, D.W. Nutritional significance of inositol. Journ. Nutrition, 28, 305, 1944.

CAPITULO XXX

METALES PESADOS Y SUS ANTAGONISTAS

En otros capítulos nos hemos ocupado de la farmacología del *hierro, cobre y antimonio;* ahora nos vamos a referir a otros metales pesados.

Con excepción del hierro, mercurio y oro, cuyos efectos tienen importancia terapéutica, los otros metales, por razón de sus acciones locales, sólo son empleados como antiácidos, astringentes, constipantes, caústicos, irritantes, etc.

Mientras estos productos se encuentran en su forma metálica no son tóxicos. Así, el mercurio puede ser ingerido sin provocar síntomas tóxicos, ocurriendo lo mismo con las limaduras de cobre o plata. Para que actúen como tóxicos es preciso la ionización de sus sales.

Algunos metales pesados tienen importancia fisiológica como catalizadores biológicos; tal ocurre, por ejemplo, con el cobalto y con el zinc que son constituyentes de la vitamina B_{12} y de la insulina, respectivamente.

Muchas sales metálicas son poderosos desinfectantes, debido a su propiedad coagulante de los microbios y a que se combinan con ciertas enzimas indispensables para los procesos metabólicos celulares. Las acciones locales de las sales metálicas varían desde la formación de discretas cutículas por precipitación de las proteínas hasta la profunda necrosis y destrucción tisular. El acetato de plomo en solución diluída, por ejemplo, actúa como astringente formando sobre las membranas mucosas una película protectora de precipitado insoluble, mientras que el nitrato de plomo tiene notable efecto irritativo y aún corrosivo. La naturaleza del metal influye sobre la acción local; así, el mercurio produce la muerte de las células en que es depositado, mientras que el plomo es menos tóxico y la célula puede recuperarse.

Las sales de metales pesados, con excepción de las de mercurio, son absorbidas lentamente por vía digestiva y acumuladas en el hígado, bazo, riñón y huesos. Son eliminadas en parte por las heces y se les puede encontrar en la saliva y secreciones del estómago e intestino delgado. Otra vía de eliminación importante es la renal, particularmente en el caso del mercurio, plomo, etc.

Los síntomas tóxicos generales que producen dependen del compromiso del sistema nervioso central y de la vía de eliminación. Los síntomas más frecuentes son : anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Algunos metales como el plomo producen constipación y cólico, pero en ciertos casos se presenta diarrea.

El aparato cardiovascular es comprometido en forma diferente según el metal de que se trate. En lo que se refiere al sistema nervioso central, la sin-

tomatologia es una mezcla de estimulación de ciertos sectores y depresión de otros. Con algunos metales se presenta delirio, alucinaciones, estupor y coma. Con otros, pueden presentarse movimientos coreicos, espasmos tónicos y clónicos, paresias de ciertos territorios musculares, neuritis periféricas, convulsiones, etc.

PLOMO

La importancia terapéutica del plomo es insignificante, pero su interés toxicológico es grande.

Las soluciones de sales de plomo precipitan las proteínas, pero el metal contenido en estos precipitados no destruye las células como ocurre con el mercurio.

La sal más comúnmente usada es el acetato, cuyo efecto principal es precipitar las proteínas. Las soluciones de nitrato de plomo son además irritantes y corrosivas, debido principalmente al ácido nítrico que liberan.

La aplicación de soluciones de acetato de plomo sobre la piel intacta carece de efecto, pero las membranas mucosas o superficies desepitelizadas son cubiertas con una película de precipitado que las protege de la irritación y favorece su cicatrización. La ingestión de gran cantidad de acetato de plomo irrita la mucosa gastrointestinal y produce náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, colapso, etc.

El plomo es lentamente absorbido; sin embargo, una absorción lenta pero continua es suficiente para producir irritación. El calcio y el fósforo juegan papel de importancia en el almacenamiento y excreción de este metal.

La administración de acidificantes como el cloruro de amonio, ácido fosfórico, etc. y una dieta pobre en calcio facilitan la excreción de plomo. De acuerdo con Aub y colaboradores, tanto la reacción ácida como la alcalina aumentan la solubilidad del fosfato terciario de plomo que es la forma de fijación en los huesos. Por tal motivo, en el tratamiento de estas intoxicaciones se ha recomendado el empleo de bicarbonato de sodio aunque éste no es tan efectivo como las substancias acidificantes.

El plomo está contenido en pequeñas cantidades en los alimentos y es un componente normal de la sangre y tejidos aunque naturalmente en proporciones insignificantes. Su ingestión o la inhalación del polvo o de humos de este metal da lugar a su fijación en el organismo y a la aparición de síntomas tóxicos característicos. El tracto respiratorio es una vía importante de absorción; la mayoría de intoxicaciones entre el personal de la industria del plomo se producen por inhalación de sus humos.

Parece que, con excepción del mercurio, el plomo es el metal más rápida y fácilmente absorbido. Es almacenado por largos períodos en los tejidos y su excreción, en consecuencia, es muy lenta. El 90% del plomo en la sangre es fijado por los hematíes. La excreción se realiza principalmente por el riñón e intestino, en menor proporción por la bilis, la saliva, la leche y el sudor. La mayor parte del plomo presente en las heces es metal no absorbido. El hígado y riñón lo fijan con gran facilidad, de donde pasa a los huesos y se almacena en la forma de fosfato terciario insoluble que es considerado biológicamente inerte. Precisamente, en este fenómeno se basa una forma de tratamiento de la intoxicación, que consiste en promover el almacenamiento del plomo en los huesos, de donde después es liberado poco a poco a la circulación para ser eliminado.

La intoxicación crónica es relativamente frecuente. Ocurre de preferencia entre las personas que trabajan en las fundiciones de plomo y en la industria de baterías, perdigones, etc., así como entre los pintores, gasfiteros, electricistas, etc. Antiguamente se presentaban casos de intoxicación por ingestión de sidra o de vinos a los que se había tratado con plomo para reducir su acidez.

La mayoría de las intoxicaciones industriales por plomo son el resultado de la inhalación de humos o polvos que contienen el metal, el cual puede llegar a la circulación general a través del alvéolo pulmonar. Felizmente, debido al empleo de medidas de protección adecuadas, la incidencia de la intoxicación ha disminuído notablemente.

La sintomatología de la intoxicación puede variar de una persona a otra; sin embargo, existen síntomas que son característicos : el paciente presenta palidez, inapetencia, sabor metálico en la boca, aliento fétido, constipación o diarrea, náuseas y vómito, astenia, cólico intestinal, ribete o línea azul negruzca en el reborde gingival que se ha denominado ribete plúmbico, pero que no es patognomónico del saturnismo, pues se presenta también en la intoxicación por mercurio, bismuto o plata. Esta sintomatología que va apareciendo paulatinamente es seguida de anemia severa debida tanto a hemólisis cuanto a inhibición tóxica de la médula ósea. Muchas veces los eritrocitos presentan punteado basófilo que, aunque no es característico de esta intoxicación, ayuda al diagnóstico. La porfirinuria, que también se presenta en otros procesos hemolíticos, es un signo valioso para el diagnóstico precoz del envenenamiento por plomo. El compromiso renal puede llevar a la uremia, y la hipertensión arterial observada en la intoxicación crónica puede tener la misma causa.

Un síntoma frecuente es cólico intenso de una semana o más de duración acompañado de vómito, constipación y raramente de diarrea. El abdomen se presenta hundido y duro. El pulso es lento y difícilmente depresible, especialmente durante las crisis agudas, y la respiración está acelerada. El cólico se debe a espasmo intestinal y mejora, aunque no siempre, con la atropina. La presión arterial sistémica aparentemente no es afectada; sin embargo, durante los episodios de cólico es frecuente que se eleve como respuesta refleja al dolor que probablemente da lugar a constricción de los vasos mesentéricos.

También son frecuentes las parálisis, siendo más comunes las de los músculos extensores de las manos y pies. Los músculos afectados se atrofian rápidamente. La llamada caída de la muñeca, que es síntoma de intoxicación plúmbica avanzada se debe a neuritis periférica y degeneración de los nervios que a veces llega a comprometer las neuronas del asta anterior de la médula espinal. También es frecuente la aparición de fuertes dolores articulares, cuyo inicio y desaparición generalmente son repentinos. Pueden presentarse manifestaciones de encefalopatía de aparición repentina con mareo, somnolencia, intensa cefalea, ambliopía, tremor y estupor. A medida que progresa el proceso se instala manía y delirio, movimientos coreiformes, convulsiones epileptiformes, alucinaciones, ataxia y coma, que puede llevar a la muerte.

Tratamiento de la intoxicación. — Existe cierta similitud en el proceso de almacenamiento del plomo y el calcio en los huesos, pues la eliminación de ambos elementos puede acelerarse mediante la administración de ex-

tracto paratiroideo. El tratamiento de la intoxicación se basa en favorecer la fijación del calcio e indirectamente del plomo, con lo que se retira de la circulación y se le deposita en forma inerte en los huesos. Con tal fin es recomendable el empleo de dietas ricas en calcio, fósforo y vitamina D. La ingestión de dos o más litros de leche al día abastece al organismo de gran cantidad de calcio fácilmente asimilable, pero además se debe dar de 10 a 12 gramos diarios de lactato de calcio. Dosis altas de esta substancia sin la proporción adecuada de fosfatos, dan lugar a agotamiento del fosfato disponible del organismo.

Una vez mejorado el cuadro de intoxicación gracias a la fijación del plomo en los huesos, se debe facilitar la pronta eliminación de este metal administrando dietas pobres en calcio y ricas en fosfato (la relación más conveniente es la de 1:4) y a partir del tercer día se agrega una sal acidificante como el cloruro de amonio, empezando con dosis pequeñas que se aumentan poco a poco hasta alcanzar la dosis diaria de 6 a 8 gramos. Lamentablemente en el curso de este procedimiento se han desencadenado muchos nuevos ataques de intoxicación plúmbica porque la rápida movilización del plomo de los huesos trae como resultado una súbita y elevada concentración del metal en la sangre. Por tal motivo, actualmente sólo se justifica este tratamiento cuando su evolución ha de ser vigilada constantemente. Además, un tratamiento de este tipo no debe prolongarse por más de tres semanas. En caso necesario puede reiniciarse algunas semanas después.

El BAL, que tan buenos resultados produce en otros tipos de intoxicación por metales pesados, ha dado resultados desalentadores en la intoxicación por plomo. Aunque temporalmente aumenta la excreción del plomo, casi no afecta el curso de la evolución clínica.

Ultimamente, se están ensayando con gran éxito las sales del ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) que corresponde al grupo de compuestos llamados "chelating agents" que tienen la propiedad de inactivar ciertos iones de metales pesados, incluyéndolos o incorporándolos en su molécula. Estos agentes forman complejos solubles y estables con el calcio; sin embargo, con ciertos metales pesados como el plomo forman combinaciones aún más firmes, de tal modo que si el complejo calcio-EDTA se pone en contacto con el plomo, este metal se une al EDTA y desplaza al calcio. Esta combinación es eliminada por la orina más rápidamente que cuando se excreta el metal solo. Además, en los complejos que forma el EDTA con el plomo, este metal está incapacitado para producir sus efectos tóxicos característicos. El complejo cálcico de EDTA se administra gota a gota por vía endovenosa disuelto en solución salina fisiológica a la concentración de 0.50%. Generalmente se inyectan 200 cc. de esta solución dos veces por día, durante 5 días y luego se interrumpe el tratamiento por dos o tres días para reiniciarlo por un período igual al anterior. Pese a que se han obtenido muy buenos resultados en los casos de intoxicación por plomo tratados con esta droga, la EDTA se encuentra todavía en proceso de ensayo clínico.

Para el tratamiento del cólico se debe probar la atropina que, gracias a su acción relajadora de la fibra muscular lisa, muchas veces rompe el espasmo intestinal y hace desaparecer el dolor. Igualmente, el nitrito de amilo produce buenos resultados en algunos casos. También se obtiene mejoría con la inyección endovenosa lenta de 10 cc. de solución al 20% de gluconato de calcio ó 5 cc. de la solución al 10% de cloruro de calcio. No se conoce el mecanismo por el cual el calcio alivia el dolor. En algunos casos en que no se

consigue alivio con estas medidas, es preciso el empleo de morfina o sucedáneos.

La excitación, convulsiones y otros síntomas cerebrales son tratados con barbitúricos.

PLATA

La plata ha sido usada empíricamente en Medicina desde hace varios siglos. En la actualidad sólo se utiliza en terapéutica por sus efectos locales. La plata iónica tiene propiedades antisépticas y germicidas, por lo que se le emplea en forma de sales inorgánicas como el nitrato, o en combinaciones orgánicas con proteínas.

La absorción intestinal de la plata es muy escasa, obteniéndose concentraciones insignificantes en el torrente circulatorio. Probablemente a esto se debe la pobreza de sus acciones farmacodinámicas.

El nitrato de plata es la única sal inorgánica de este metal usada en Medicina. Tiene propiedades caústicas, desinfectantes y astringentes. Precipita las proteínas, por lo que se le emplea para prevenir o curar infecciones de superficies desepitelizadas.

Las soluciones diluídas son débilmente irritantes de la piel, pero las concentradas, así como el nitrato de plata sólido, corroen los tejidos y producen escaras de color blanco al principio, pero que luego se tornan negras al reducirse la plata por acción de la luz. Algunas personas que en forma prolongada usan gotas nasales o hacen gárgaras con soluciones de nitrato de plata, pueden presentar el fenómeno conocido como "argiria", que se debe a absorción de pequeña cantidad de plata y a su depósito en los tejidos conectivos, lo que da un color oscuro a la piel y membranas mucosas. Esta pigmentación no se acompaña de síntomas de importancia y quienes la sufren pueden vivir en condiciones normales. Otro fenómeno de la misma etiología y que se presenta precozmente es la llamada "línea de plata", pigmentación de color azulado en el reborde gingival.

La argiria es un cuadro difícil de tratar porque los pigmentos se depositan muy por debajo de la epidermis. Se han ensayado muchos tratamientos y con el único que se puede obtener algún beneficio es con la inyección intradérmica de tiosulfato de sodio y ferrocianuro de potasio. En las intoxicaciones por nitrato de plata, la solución de cloruro de sodio es un buen antídoto porque hace precipitar al metal en forma de cloruro de plata.

MERCURIO

El mercurio ha sido usado en Medicina desde hace mucho tiempo. Es un elemento de gran interés farmacológico. Sus compuestos son utilizados como diuréticos, catárticos, germicidas, etc. Lamentablemente, produce intoxicaciones con frecuencia entre los obreros de industrias en que se le emplea, así como entre los pacientes sometidos a tratamiento mercurial.

Todos los compuestos disociables de mercurio actúan por el mismo mecanismo básico, es decir, mediante la reacción entre el ion mercurio y los grupos sulfidrilo, interfiriendo el metabolismo celular, acción que puede ser contrarrestada por el BAL y otros thioles.

La inhalación de vapores de mercurio da lugar a envenenamiento general. La acción corrosiva de sus sales solubles se debe en parte a que preci-

pita las proteínas, pero además tiene acción tóxica específica sobre las células vivientes.

La intoxicación aguda por mercurio es producida únicamente por las preparaciones solubles, principalmente por el bicloruro de mercurio o sublimado corrosivo. Este producto se absorbe fácilmente a través del tracto intestinal y membranas mucosas, habiendo producido graves intoxicaciones en los casos de su ingestión accidental o con fines suicidas.

La ingestión de sublimado corrosivo en cantidad suficiente produce sabor metálico y sensación de ardor en la boca, esófago y estómago, vómito que puede ser sanguinolento, tenesmo y diarrea sanguinolenta que se presentan en el curso de las primeras 24 horas. Se concentra más en el riñón por lo que las funciones de este órgano son afectadas desde los primeros minutos. Al principio, la diuresis puede resultar estimulada, pero pronto el daño renal se extiende a tal grado que se produce anuria. Además, el paciente presenta pulso filiforme, colapso, respiración irregular, enfriamiento general, aunque en ciertos casos puede presentarse somnolencia, mareo y raramente ansiedad. Como consecuencia de la deshidratación que provoca el vómito, la diarrea y el aumento de la diuresis inicial, disminuye el volumen del flúido extracelular.

Como hemos dicho, el paciente puede morir por shock en la primera hora, pero con frecuencia sobrevive por períodos que pueden alcanzar una o dos semanas.

En algunas personas en que se emplean los mercuriales con fines terapéuticos, así como entre los obreros de la industria del mercurio, puede presentarse el cuadro de intoxicación mercurial crónica que se manifiesta al principio por sabor metálico en la boca, aliento fétido, hinchazón de las encías, abundante salivación, engrosamiento de la lengua, la cual presenta una espesa capa saburral y en algunos casos, aún ulceraciones. Cuando la exposición al mercurio o a la medicación mercurial se prolonga, los dientes se aflojan y salen de su inserción, instalándose después gangrenas de las encías, labios y garganta, y aun necrosis de los maxilares. Además, es frecuente la colitis, falta de apetito, disturbios nutritivos, daño renal progresivo, anemia y neuritis periférica.

La aplicación cutánea de preparados mercuriales produce con frecuencia lesiones de la piel, fenómeno que también puede presentarse con la ingestión, y que varía en forma y extensión desde pequeñas manchas rojizas hasta grandes zonas eritematosas. El paciente presenta marcada palidez, anemia, adelgazamiento progresivo que puede llegar a la caquexia, debilidad, insomnio, etc.

En las intoxicaciones de los trabajadores de la industria del mercurio pueden presentarse síntomas nerviosos como irritabilidad, debilidad muscular, insomnio, alucinaciones y deterioro mental. Algunas personas presentan tremor en la cara y extremidades.

El mercurio estimula la diuresis, particularmente en los casos en que hay edema. En las intoxicaciones agudas en que la muerte no se presenta de inmediato, puede instalarse anuria, inflamación y necrosis de los tubuli. A veces, la intoxicación se acompaña de leucocitosis. El mercurio se almacena en casi todos los órganos de la economía, pero en mayor proporción en el riñón, hígado, bazo, pared intestinal, músculo estriado, huesos y pulmones. Es eliminado principalmente por el intestino y riñón. Existen muchas personas hipersensibles a los mercuriales.

Tratamiento de la intoxicación mercurial. — Cuando el mercurial ha sido ingerido se debe proceder a su inmediata eliminación mediante lavado gástrico. Enseguida administrar una solución de ácido tánico, leche, huevos u otras substancias albuminoideas que precipiten el metal y protejan las membranas mucosas.

Para combatir el shock se emplean las transfusiones de sangre. Además, debe administrarse agua en proporciones correspondientes a las perdidas con el vómito y la diarrea, y como medida fundamental para el tratamiento de la intoxicación debe administrarse el BAL cuanto más precozmente se pueda. Sin embargo, el BAL parece que no da buenos resultados en las intoxicaciones crónicas.

Aplicaciones terapéuticas. — Desde hace varios siglos se ha venido usando el mercurio en el tratamiento de la sífilis, pero con el descubrimiento de la arsfenamina y particularmente de la penicilina, se le emplea muy rara vez y sólo como coadyuvante de la terapia arsenical.

El calomel es empleado todavía como purgante, aunque cada vez con menos frecuencia. Los ungüentos mercuriales son usados en algunas enfermedades de la piel. Los compuestos orgánicos, como hemos visto, son empleados con fines diuréticos.

Los mercuriales están contraindicados o deben usarse con mucho cuidado en las enfermedades renales, caquexia, anemia, etc.

Los ungüentos y polvos mercuriales deben ser administrados con gran cuidado a pacientes que al mismo tiempo son tratados con yoduros porque puede formarse internamente el yoduro de mercurio, de marcado efecto corrosivo.

ARSENICO INORGANICO

Sólo nos vamos a referir al arsénico inorgánico, ya que de los arsenicales orgánicos nos hemos ocupado en otros capítulos.

Al igual que los arsenicales orgánicos tri o pentavalentes, los inorgánicos ejercen su acción reaccionando con los grupos sulfidrilos de las células, inhibiendo sistemas enzimáticos sulfidrilados esenciales para el metabolismo celular.

Acciones. — El uso continuado de arsénico afecta al sistema nervioso central produciendo principalmente neuritis periférica.

Dosis altas deprimen el músculo cardíaco y pueden dilatar los capilares, permitiendo la salida de plasma y, como consecuencia, producir hipotensión arterial. En un estadío más avanzado el daño alcanza a las arteriolas, y la presión arterial llega a límites del shock.

El arsénico irrita el tracto gastrointestinal, dilata su lecho capilar, y si la dosis es muy alta, la dilatación es extrema y se acompaña de lesión anatómica que permite la exudación de plasma a la luz intestinal, lo cual sumado al efecto irritativo da lugar a hiperperistaltismo, con deposiciones flúidas y a veces sanguinolentas. El arsénico es altamente hepatotóxico. produciendo infiltración grasa y necrosis central. Afecta la médula ósea y la composición celular de la sangre. Antiguamente se le usó en la anemia perniciosa debido a la gran sensibilidad de los megaloblastos. También ha sido usado en el tratamiento de las leucemias porque inhibe la excesiva producción de leucocitos.

En lo que se refiere al riñón, el arsénico puede producir daño a los tubuli, glomérulos y capilares. Inclusive puede producir necrosis y degeneración tubular.

Sobre la piel y faneras, produce vasodilatación cutánea. En los tratamientos continuados pueden aparecer erupciones cutáneas. Se deposita en el cabello y uñas, lo que facilita su identificación con fines médicos legales.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN. — Las sales solubles de arsénico son absorbidas a través del intestino y membranas mucosas, y depositadas principalmente en el hígado, riñón, bazo, pulmones e intestino. En casos de administración repetida puede encontrársela en las heces y orina dos meses después de suspendido el tratamiento.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS. — El arsénico ha sido usado extensamente como reconstituyente general y en el tratamiento de anemias secundarias como clorosis, pero no se ha podido comprobar el beneficio deseado, existiendo más bien evidencias de que actúa en forma tóxica.

Debido a su efecto depresor sobre la leucopoyesis, los productos capaces de liberar arsénico inorgánico han sido usados en el tratamiento de leucemias, lo que ha sido superado con ventaja por la roentgenterapia y por otras drogas de adquisición reciente.

Se le ha ensayado en el tratamiento de la psoríasis, pero los resultados son mediocres.

TOXICIDAD. — La *intoxicación aguda* se produce por ingestión de dosis altas de arsenicales inorgánicos. Los síntomas generalmente empiezan con malestar gastroinstestinal, dificultad para la deglución y sensación de constricción en la garganta. Después se acentúa el dolor abdominal, instalándose intensos vómitos mucosos y aún sanguinolentos, diarrea, albuminuria y a veces anuria. El paciente se queja de sed, dolores y calambres musculares. El pulso es rápido y débil, la presión arterial baja y la respiración se deprime. Finalmente se produce shock, coma y muerte.

El tratamiento de la intoxicación aguda se hace empleando el BAL tan precozmente como sea posible. Además debe recurrirse al lavado gástrico, purgantes salinos, estimulantes cardiorrespiratorios y abundante administración parenteral de flúidos.

La *intoxicación crónica* se produce por la repetida absorción de pequeñas cantidades de arsénico. La sintomatología es de aparición insidiosa. Se inicia con sensación de debilidad, anorexia y a veces náuseas, vómito y diarrea. Más tarde se presentan congestión y edema de las mucosas nasales, oculares y laringofaríngeas y pigmentación cutánea. El aliento y el sudor despiden olor a ajos. También se presentan dermatitis de diverso orden, hipertrofia del hígado, a veces cirrosis e ictericia, edema facial y daño renal. Debido a la acción tóxica sobre la médula ósea se instalan muchas formas de discrasias sanguíneas. El sistema nervioso también resulta comprometido, presentándose neuritis periféricas y la llamada encefalopatía arsenical, estado parecido al de la idiocia.

El tratamiento de la intoxicación crónica también se hace con el BAL.

ORO

Roberto Koch observó que concentraciones débiles de sales de oro actuaban nocivamente sobre el bacilo tuberculoso, por lo que durante algún tiempo se le usó en el tratamiento de la enfermedad, pero con resultados ne-

gativos. Casi simultáneamente se le ensayó en la artritis, en la creencia de que esta enfermedad es una forma de tuberculosis, obteniéndose resultados favorables en algunos casos.

A dosis terapéuticas, el oro carece de acciones farmacológicas. No obstante, es frecuente que produzca reacciones tóxicas en el curso del tratamiento.

Absorción, metabolismo y eliminación. — Las sales de oro solubles en agua son fácilmente absorbidas por vía intramuscular. A las pocas horas de la inyección se presentan las concentraciones plasmáticas máximas que paulatinamente descienden a un nivel bajo, en el que se mantienen por períodos prolongados; así, por ejemplo, cuando las inyecciones se practican a intervalos de una semana, la concentración plasmática permanece casi constante, salvo los breves incrementos que se presentan después de cada inyección. Las concentraciones plasmáticas que siguen a la inyección endovenosa son prácticamente las mismas que corresponden a la inyección intramuscular.

El oro se excreta principalmente por los riñones, y, aunque en pequeña cantidad, aparece en las heces. Después de suspendido el tratamiento se le puede encontrar por largos períodos en la orina. En los casos en que se alcanza la dosis total de 500 a 800 mg., este período puede llegar a un año o más. Cuando se emplean las sales solubles se concentra principalmente en el riñón, mientras que el oro de los compuestos insolubles es principalmente retenido por los fagocitos, hígado y bazo.

La utilidad terapéutica de los compuestos solubles en agua es mayor que la de los compuestos insolubles.

Toxicidad. — Durante el tratamiento con oro son frecuentes las reacciones tóxicas. El 25% de los pacientes presenta fenómenos desagradables, y en cerca del 10% no es posible completar el tratamiento. En la mayoría de los casos, las reacciones tóxicas aparecen durante el primer período de tratamiento, pero no es raro que se presenten en el segundo, tercero o aun después de haberlo terminado. Parece que la incidencia de reacciones tóxicas no guarda relación con los niveles plasmáticos del metal.

Las reacciones más comunes son eritemas cutáneos, dermatitis exfoliativas, estomatitis, faringitis, vaginitis, etc. Las discrasias sanguíneas no son infrecuentes, pudiendo sobrevenir trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis y anemia aplástica. El riñón es casi siempre comprometido presentándose albuminuria y hematuria microscópica. Se han registrado algunos casos de hepatitis, neuritis periférica y encefalitis.

Los tratamientos con oro deben ser conducidos cuidadosamente, controlando con frecuencia al paciente. Cuando aparecen las manifestaciones tóxicas debe suspenderse el tratamiento y, si el caso lo requiere, debe recurrirse al BAL, el que debe administrarse de acuerdo con el esquema consignado al final de este capítulo.

El empleo de las sales de oro está contraindicado en las enfermedades renales o hepáticas, en las discrasias sanguíneas, en las colitis, eczemas, urticaria, etc.

BISMUTO

Nos vamos a referir brevemente al bismuto, teniendo en cuenta sus aplicaciones terapéuticas derivadas de sus acciones locales. En otro capítulo nos hemos ocupado de su importancia en el tratamiento de la sífilis, donde se emplean sus preparaciones inyectables por vía intramuscular.

Existen sales de bismuto como el subnitrato y el subcarbonato que son insolubles en agua, por lo que no se absorben en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, existen algunas preparaciones que son hidrosolubles y que sí se absorben por vía oral en proporciones suficientes como para producir efecto terapéutico, pero en estos casos la eliminación urinaria es muy rápida y el producto tiene que ser administrado a cortos intervalos si se desea mantener niveles sanguíneos adecuados.

El bismuto se distribuye en casi todos los tejidos pero en mayor proporción en el riñón e hígado. Sus efectos tóxicos, aunque raros, aparecen principalmente cuando se le aplica por vía parenteral y se manifiestan por inapetencia, nefritis, dermatitis, estomatitis, ictericia, la llamada "línea de bismuto" en las encías y dolor y flogosis en el sitio de inyección. La intoxicación por bismuto se trata con el BAL.

Los preparados de bismuto han sido muy usados en el tratamiento de la sífilis, pero desde que se cuenta con la penicilina su empleo como antiluético se ha reducido notablemente. Además de la aplicación de ciertas sales de bismuto como demulcentes, antidiárreicos y amebicidas, en Dermatología se han usado varias preparaciones en el tratamiento del lupus eritematoso localizado, liquen plano, vitiligo, escleroderma localizado, etc. pero con resultados mediocres o poco definidos.

ZINC

Las sales solubles de zinc precipitan las proteínas y en consecuencia actúan como astringentes. En mayores cantidades tienen efecto irritante y corrosivo.

El zinc tiene función de interés en la economía animal por ser un componente normal de la insulina. Además es un constituyente de muchos alimentos y es necesario para el crecimiento y desarrollo de plantas y animales.

La sal de zinc más usada en Medicina es el sulfato. El cloruro es empleado solamente como caústico y desinfectante. El sulfato de zinc a dosis moderadas produce náuseas y vómitos. A dosis elevadas, el vómito se intensifica y aparece diarrea, dolor abdominal y colapso.

Los preparados de zinc, con excepción del cloruro, son usados extensamente como astringentes y antisépticos. El óxido de zinc es usado en algunas afecciones de la piel.

BRITISH ANTILEWISITE (B.A.L.) O DIMERCAPROL

El BAL fue descubierto en Inglaterra en la búsqueda de un antagonista de los gases vesicantes. El éxito fue sorprendente cuando se le ensayó contra el gas "lewisite", de donde deriva su nombre. El BAL es de gran utilidad en el tratamiento de la intoxicación por metales como el arsénico, antimonio, mercurio, etc. Es inefectivo en las intoxicaciones por plomo y uranio. Con el cadmio, forma un producto altamente tóxico, por lo que se le contraindica en las intoxicaciones por este metal.

MECANISMO DE ACCIÓN. — Los metales como el arsénico, antimonio, mercurio, etc. actúan formando complejos con los grupos SH de los gérmenes patógenos. Por este mecanismo ejercen su efecto letal sobre tales microorganismos, pero en ciertas condiciones, pueden unirse también a los SH de las células del organismo humano provocando reacción tóxica.

El BAL ejerce su efecto desintoxicante, porque es un *dithiol*, tiene 2 radicales SH, por lo que tiene mayor afinidad por los metales nombrados, despojándolos de los SH de las células, los cuales quedan en libertad. Es por esto que el BAL sólo actúa en las intoxicaciones que obedecen a este tipo de mecanismo.

DIMERCAPROL (B.A.L.)

Dosis y vías de administración. — Se le administra por vía intramuscular. Un esquema típico de tratamiento es el siguiente : inyecciones intramusculares oleosas al 10% a razón de 3 mg. de BAL por kilo de peso cada 4 horas, durante los dos primeros días ; 3 mg. por kilo cada 6 horas, el tercer día ; 3 mg. por kilo cada 12 horas, durante los 10 días siguientes. En las intoxicaciones severas por mercurio se requieren dosis mayores.

El BAL a dosis altas puede producir efectos tóxicos, Estos son síntomas de carácter transitorio como náuseas, vómitos, cefalea, sensación de quemazón en los labios, boca, garganta y ojos; lagrimeo, salivación, dolores musculares, sensación de opresión torácica e hipertensión arterial. Aparecen a los 15 ó 20 minutos de la inyección y desaparecen espontáneamente. La intensidad y frecuencia de estos síntomas disminuye mediante la administración de efedrina después del BAL o de antihistamínicos media hora antes de la inyección.

REFERENCIAS

BATTERMAN, R.C. Treatment of rheumatoid arthritis with aurothioglycanine. J.A.M.A., 152, 1013, 1953.

BENALP, E.L. EDTA in the treatment of lead poisoning. Indust. Med. & Surg., 21, 305, 1952.

BRAUN, H.A., LUSKY, L.M. and H.O. CALVERY. The efficacy of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) in the therapy of poisoning by compounds of antimony, bismuth, chronium, mercury and nickel. Journ. Pharmacol & Exp. Therap., 87, 119, 1946.

BROWNING, J.S. RICE, M.R., LEE, W.V. and L.M. BAKER. Gold therapy in rheumatoid arthritis. New England Journ. Med., 237, 428, 1947.

CARLETON, A.B., PETERS, R.A., and R.H.S. THOMPSON. The treatment of arsenical dermatitis with dimercaptopropanol. Quat. Journ. Med., 17, 47, 1948.

CHENOWETH, M.B., MODELL, W. and W.F. RIKER, Jr. Pharmacology of several dithiols related to 2,3, dimercaptopropanol (BAL). Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 87, 6, 1946.

FOREMAN, H., HARDY, H.L., SHIPMAN, T.L. and E.L. BELKNAP. The use of calcium ethylenediaminetetracetate in cases of lead intoxication. A.M.A. Arch. Ind. Hyg., 7, 148, 1953.

GERBASI, F.S. and A.R. ROBINSON. Excretion of silver in a patient with argyrosis. Am. Journ. Clin. Path., 7, 668, 1949.

GIESSE, A.C. Mercury poisoning. Science, 91, 476, 1940.

GRAHAM, J.D.P. and J. HOOD. Actions of British antilewisite. Brit. Journ. Pharmacol., 3, 84, 1948.

HOGAN, R.B. and EAGLE. The pharmacologic basis for widely varying toxicity of arsenicals. Journ. Pharmacol. & Exp. Therap., 80, 93, 1944.

HOLLAND, J.F., DIANELSON, E. and A. SAHAGIAN - EDWARDS. Use of ethylene diamine tetra acetic acid in hypercalcemic patients. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 84, 359, 1953.

KARK, R. and A.P. MEIKLEJOHN. The significance of porphyrinuria in lead poisoning. Journ. Clin. Investig., 21, 91, 1942.

Mc CANCE, R.A. and E.M. WIDDOWSON. The absortion and excretion of zinc. Biochem. Journ., 36, 692, 1942.

Mc. MAHON, F.G. A comparison of the effect of F.E. 3, Specific Versenol, and calcium disodium versenate on urinary iron excretion in a patient with hemochromatosis. Journ. Lab. Clin. Med. 48, 589, 1956.

PASCHER, F. and J. WOLF. Cutaneous sequelae following tretment of bronchial asthma with inorganic arsenic. Report of 2 cases. J.A.M.A., 148, 734, 1952.

RUBIN, M., GIGNAC, S., BESSMAN, S.P. and E.L. BELKNAP. Enhancement of lead excretion in humans by disodium calcium ethylenediamine tetracetate. Science, 117, 659, 1953.

SIDBURY, J.B., BYNUM, J.C. and L.L. FETZ. Effect of chelating agent on urinary lead excretion. Comparison of oral and intravenous administration. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 82, 226, 1953.

Indice alfabético de materias

A

B

C

CH

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z

Impreso en el Perú
por
Santiago Valverde S. A.
Talleres Offset
Lima
Setiembre 1960


UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Facultad de Medicina
LIMA
DEPARTAMENTO DE ASISTENCIA SOCIAL

